



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

DISPLASIA FIBROSA E DOR OROFACIAL

Trabalho submetido por
Filipa Henriques Custódio
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor José Silva Marques

Outubro de 2014

Agradecimentos

Nesta fase final do curso, e do desenvolvimento da tese de mestrado, aproveito não só para agradecer todo o apoio neste momento, mas também ao longo de todo o curso.

Agradeço genuinamente aos meus pais por me terem proporcionado esta oportunidade única, compreendo e estou grata por todo o seu esforço, apoio e afecto. Incutiram-me os princípios e valores que me levaram à pessoa que sou agora. À minha irmã Margarida, que apesar de só agora estar a entrar no mundo académico, sempre me compreendeu como só uma irmã compreende. Aos meus avós, Víctor e Helena, que sempre estiveram comigo e tomaram conta de mim desde que me lembro, e que indubitavelmente sou quem sou hoje também devido a eles.

Tenho também a agradecer ao Pedro todo o apoio, amor e carinho que me tem dado desde que o conheci. Sem ele, não teria tido o mesmo sucesso, certamente. Mesmo nas alturas em que a fadiga falava mais alto, e em que duvidava do meu trabalho, fez-me sempre olhar em frente e com confiança. Os seus abraços calorosos sempre me enchem o coração de amor e força de vontade.

Agradeço também a companhia dos meus colegas ao longo destes cinco anos, que passaram pelas mesmas experiências que eu, partilhando a sua força de vontade, levando ao desenvolvimento de uma amizade que certamente durará mais que estes anos.

Finalmente, agradeço também ao professor José Silva Marques, orientador desta tese de mestrado, pelo seu apoio e acompanhamento ao longo do desenvolvimento deste trabalho, bem como a todos os outros professores, que tive oportunidade de escutar, por me terem transmitido os conhecimentos que agora possuo e que continuarei a desenvolver ao longo da minha vida.

Resumo – português:

A displasia fibrosa é uma patologia benigna, em que o osso é substituído por uma matriz de tecido conjuntivo fibroso. Pode ser considerada monostótica, envolvendo somente um osso, ou poliestótica, envolvendo vários ossos no corpo. Pode também estar frequentemente associada à síndrome de McCune-Albright, em que além da displasia fibrosa, também surgem diversas alterações endócrinas e pigmentações cutâneas de *café-au-lait*. O crescimento do tumor pode causar desde assimetrias faciais subtis a desfigurantes, assim como a compressão de certas estruturas nobres, como vasos e nervos, que podem levar a alterações funcionais. Devido a essa compressão, é possível surgir um variado grau de dor, parestesia, e outros défices de função dos pares cranianos, como perda de acuidade visual, ou de audição. O diagnóstico é clínico, radiológico e histológico, podendo também serem feitos exames laboratoriais. O tratamento é cirúrgico, com a excisão total ou parcial da lesão, ou lesões, consoante a sua localização e comportamento. Podem ser utilizados fármacos que diminuam o *turn-over* ósseo, como os bifosfonados para diminuição da reabsorção, e controlo do crescimento do tumor, contudo a sua utilização é controversa. O papel do médico dentista pode ser preponderante no diagnóstico e reabilitação destes doentes, sobretudo se estiverem inseridos numa equipa multidisciplinar, com várias especialidades médicas.

Palavras-chave: displasia fibrosa, dor orofacial, cirurgia, medicina dentária.

Resumo – inglês:

Fibrous dysplasia is a benign pathology, in which bone tissue is replaced by a fibrous connective tissue matrix. Fibrous dysplasia can be considered as monostotic if involving only one bone, or polyostotic if involving more than one bone in the body.

This disease may also be often associated to McCune-Albright syndrome, where in addition to the fibrous dysplasia, multiple endocrine alterations also arise and *café-au-lait* pigmentations. The tumor growth may cause from subtle to disfiguring facial asymmetry as well as the compression of certain vital structures such as nerves and vessels, which can lead to functional impairment. Because of this compression, it is possible to origin varying degrees of pain, paresthesia, and other deficits of cranial nerve function, such as vision or hearing loss. The diagnosis is clinical, radiological and histological, and some laboratory tests can also be made. The treatment is surgical, with partial or total excision of the lesion or lesions, depending on their location and behavior. Drugs that decrease bone turnover, such as bisphosphonates are used to decrease bone resorption, and control of tumor growth in fibrous dysplasia, but its use is controversial. The dentist's role may be predominant in diagnosis and rehabilitation of these patients, especially if placed in a multidisciplinary team, containing several medical specialities.

Key words: fibrous dysplasia, orofacial pain, surgery, dentistry.

Índice

Introdução	6
Clínica.....	7
Histologia	17
Tratamento.....	19
a. Cirurgia	19
b. Fármacos	21
c. Reabilitação	24
Prognóstico	27
Medicina dentária e a displasia fibrosa.....	28
Avanços	30
Casos clínicos reportados na literatura	34
Conclusão	54
Bibliografia.....	56

Introdução

Este trabalho visa abordar a temática da displasia fibrosa e articulá-la na medicina dentária e no papel do médico dentista.

A displasia fibrosa é uma patologia benigna que pode ser descrita clinicamente através dos vários tipos da doença (número de ossos afectados, síndromes associados, etc.), dos seus sinais e sintomas, do seu comportamento ao longo do tempo, localizações mais expectáveis, pelas características radiológicas, e pelos marcadores bioquímicos a ela associados. Assim, tendo em conta as suas características clínicas, pode ser estabelecido um diagnóstico diferencial com outras patologias. A displasia fibrosa pode também ser caracterizada em termos genéticos, histológicos, e até de prognóstico.

É de frisar que não existe ainda uma cura para a displasia fibrosa, contudo, existem diversas vias de tratamento, sendo que delas se pode destacar o tratamento cirúrgico das lesões, o tratamento farmacológico, e finalmente a reabilitação. São também de realçar alguns avanços no domínio científico e tecnológico, avanços esses que podem trazer novas luzes ao tratamento da displasia fibrosa, e quiçá também algumas luzes no sentido de uma hipotética cura.

A articulação de todos esses aspectos no papel do médico dentista imprimem-se no diagnóstico, na prestação de cuidados básicos de saúde oral e na reabilitação dos doentes com displasia fibrosa.

Clínica

A displasia fibrosa é uma patologia benigna, pertencente ao grupo das lesões fibro-ósseas. Esta consiste na substituição do tecido ósseo normal por tecido fibroso.

É uma patologia rara, pela sua incidência de 1:4000-1:10.000 (Assaf et al, 2012). Resume-se a 2-3% dos tumores ósseos, e 7% de todos os tumores benignos (Cheng et al, 2012; Guruprasad et al, 2012; Alves, et al, 2001; Naser et al, 2009).

De uma forma geral, esta pode ser classificada em monostótica, se atingir um só osso, ocorrendo em cerca de 70% dos casos, e poliestótica, se atingir mais do que um osso, ocorrendo em cerca de 30% dos casos. Ainda existe outro tipo de displasia fibrosa, incluído no síndrome de McCune-Albright. Esta síndrome rara é caracterizada pela tríade de displasia fibrosa poliestótica, pigmentações cutâneas, nomeadas tipicamente na literatura como máculas de *café-au-lait*, e alterações hormonais, cuja manifestação mais relatada é a puberdade precoce em meninas, entre outras (Assaf et al, 2012). As manchas de *café-au-lait* são derivadas a um excesso de produção da enzima tirosinase, que é um passo limitativo na via de produção de melanina (Riddle et al, 2013). Anomalias hipofisárias, como hormona do crescimento e hipersecreção de prolactina, problemas do ao nível das glândulas supra-renais, como aumento de cortisol, acromegália e síndrome de Cushing, distúrbios tiroideus, como hipertiroidismo, bócio e adenoma folicular, e problemas nas glândulas paratiroideias, como adenoma paratiroideu e hiperparatiroidismo também estão frequentemente associados à síndrome de McCune-Albright (Chen et al, 2009).

Ainda está descrito outra síndrome rara associada à displasia fibrosa, a síndrome de Jaffe/ Liechtenstein-Jaffe, em que a única diferença em relação à síndrome de McCune-Albright reside na ausência de alterações endócrinas. (Charoenlarp et al, 2012). Finalmente, a síndrome de Mazarabaud, em que a displasia fibrosa surge associada a mixomas dos tecidos moles (Assaf et al, 2012). Tanto a síndrome de McCune-Albright, como a de Mazarabaud são mais comuns em mulheres (Riddle et al, 2012).

As características radiológicas inerentes às lesões fibro-ósseas são susceptíveis de confusão de diagnóstico, pelo que além da execução de uma boa história clínica, exame clínico, análises clínicas, e exames radiológicos, muitas vezes torna-se necessário recorrer à biópsia para se estabelecer um diagnóstico definitivo. Achados radiográficos são característicos, mas não patognomónicos. A biópsia e o exame anátomo-patológico são necessários para o diagnóstico definitivo (Hanifi et al, 2013), sendo isto válido para

todas as entidades. Contudo, por vezes, devido à localização das lesões ser desfavorável, devido ao facto de estas lesões serem muito vascularizadas e devido ao risco ser superior ao benefício de um diagnóstico definitivo, não se realiza a biópsia. Em casos de lesões estáveis e assintomáticas, e/ou localizadas na base do crânio, considera-se que a história clínica, o exame clínico e os exames radiológicos são frequentemente adequados para se chegar a um diagnóstico de displasia fibrosa. (Lee et al, 2012)

Frequentemente as lesões têm uma progressão lenta e indolor, contudo, em casos mais raros, em crianças pequenas e pré-púberes, as lesões podem ter um crescimento mais agressivo. Ao longo do tempo, a displasia fibrosa vai provocar deformações faciais e compressão das estruturas adjacentes à lesão, como o nervo óptico, olho/globo ocular, cavidade nasal, par craniano VII, ossículos do ouvido médio e dentes (Lee et al, 2012). Segundo Freitas (Freitas et al, 1989), às alterações ósseas do crânio frequentemente associam-se alterações neurológicas.

Apesar de se tratar de uma doença benigna, há um potencial de malignização, que ronda 1%, sendo que nos doentes com displasia fibrosa polioestótica, síndrome de McCune-Albright e de Mazarabaud, esta percentagem pode subir aos 4%. Normalmente, a displasia fibrosa maligniza para as seguintes formas: osteossarcoma, cerca de 70%; fibrossarcoma, cerca de 20%; condrossarcoma, cerca de 10% (Riddle et al, 2013; Guruprasad, et al 2012); histiocitoma fibroso maligno, cerca de 4%, menos frequentemente (Riddle et al, 2013). Se o tumor maligno for detectado numa fase mais avançada, não haverá resposta à quimioterapia (Riddle et al, 2013). Assim, mesmo que o risco de malignização seja bastante baixo, é necessário estar atento a qualquer aumento repentino de dor, sem trauma associado, necrose, hemorragia, ou alteração da aparência radiológica (Riddle et al, 2013; Hanifi et al, 2013). Além das características anteriores, um aumento abrupto da concentração sérica da fosfatase alcalina também é de fazer desconfiar de malignização (Guruprasad et al, 2012). Também algum aumento súbito de tamanho deverá ser investigado, e deverá efectuar-se biópsia para descartar outras doenças ósseas, como um quisto ósseo aneurismático, doença de Paget, ou fibroma não ossificante (DeKlotz et al, 2013). Vários autores referem a relação entre radioterapia passada com a malignização destas lesões benignas, que aumenta a probabilidade de isto vir a ocorrer em 400 vezes (DeKlotz et al, 2013; Riddle et al, 2013; Hanifi et al, 2013; Béquignon et al, 2013; Assaf et al, 2012; Alves, et al, 2001; Oliveira et al, 2004; Júnior et al, 2004)

No que respeita às localizações mais frequentes, vários estudos são unânimes em relação ao facto de o esfenóide ser o osso mais frequentemente atingido. Também os ossos temporal, maxila, frontal, etmoide são passíveis de ser atingidos (Hanifi et al, 2013; Fattah et al, 2013). DeKlotz (DeKlotz, et al 2013), que estudou o envolvimento sinonasal da displasia fibrosa, e concluiu que o seio esfenoidal é o mais afectado dentro dos seios peri-nasais. Cheng (Cheng et al, 2012) apresentou a maxila como o osso mais frequentemente afectado, seguido da mandíbula. Notou que também é frequente a maxila e o malar estarem simultaneamente afectados. Por outro lado, Ogbole (Ogbole et al, 2012), apresentou no seu estudo a junção do etmoide, com o frontal e ossos orbitários como a mais frequente, seguida da maxila.

Os sinais e sintomas da doença vão variar de acordo com a localização da lesão e das estruturas comprimidas secundariamente à lesão. O envolvimento do frontal e/ou do esfenóide está relacionado com sintomas visuais, como as alterações dos campos visuais, a diminuição da acuidade visual, diplopia, proptose, ptose palpebral ou epífora, por compressão da órbita, do nervo ou quiasma óptico, e dos nervos oculomotores. O envolvimento do temporal pode causar problemas auditivos por lesar o nervo VIII, mas também pode causar paralisias faciais periféricas e lesões noutros pares cranianos (Freitas, et al, 1989). O nervo facial pode ser afectado em 10% dos casos de displasia fibrosa do osso temporal (Oliveira, et al, 2004).

Em relação aos sinais e sintomas, vários autores concordam que a assimetria facial é o sinal mais frequente (Ogbole et al, 2012; Ma et al, 2013; Rahman et al, 2009). Outros sintomas comuns são a presença de uma massa, distúrbios visuais, cefaleias, sinusite, epistaxis, perda auditiva, dor ou dormência, anomalias dentárias, tais como rotação dentária, oligodontia, deslocamento dentário, hipoplasia do esmalte, hipomineeralização do esmalte, taurodontismo, dentes inclusos e atrição (Rahman et al, 2009; Ma et al, 2013; Fattah, et al, 2013; Lee et al, 2012). Relativamente ao taurodontismo, que não requer nenhum tratamento, Lee (Lee et al, 2012) refere que poderá estar correlacionado a um problema endócrino inerente à síndrome de McCune-Albright. Cai (Cai et al, 2010), no seu estudo, definiu-se como sintomas mais frequentes a dor facial atípica, seguida de cefaleias, tonturas, diminuição de acuidade visual, malformação facial, paralisia de pares cranianos e perda auditiva. Hanifi (Hanifi et al, 2013) e Freitas (Freitas et al, 1989), referem as cefaleias como o sintoma mais frequente. Os mesmos autores descrevem, além de alguns sintomas já referidos, hipertelorismo, cegueira, disfunção vestibular, paralisia facial, nevralgia do trigémio, tinitus, anosmia.

De notar que os ossos da face e do crânio são afectados em cerca de 50% dos pacientes com displasia fibrosa polioestótica, e 10-27% dos pacientes com a forma monostótica (Assaf et al, 2012). A displasia fibrosa pode ocorrer em qualquer osso do corpo, mas tem especial predilecção pelos ossos craniomaxilofaciais (Cheng et al, 2012; Ogbole et al, 2012).

Desta forma, é importante a execução de uma história clínica detalhada, e um exame clínico minucioso. Os meios radiológicos têm um especial relevo no diagnóstico da displasia fibrosa.

Radiologicamente, a aparência da displasia fibrosa não é específica, o que dificulta a sua distinção face a outras lesões, como o fibroma ossificante juvenil, osteomielite esclerosante difusa crónica, osteoma, osteossarcoma (baixo grau), osteoclastoma, fibrossarcoma, e doença de Paget (Guruprasad et al, 2012). Esta aparência pode variar entre três padrões: um padrão pagetóide, semelhante a vidro fosco ou casca de laranja, com bordos mal definidos, sendo o mais frequente (56%), seguido de um padrão esclerótico, radiopaco, homogéneo e denso (23%), e finalmente por um radiotransparente, de aparência quística (21%) (Hanifi et al, 2013; Guruprasad et al, 2012). De notar que esta aparência radiológica está intimamente relacionada com a natureza histológica da lesão. Ou seja, se houver um elevado teor de tecido fibroso, ou possuir algum quisto associado, a lesão será mais radiotransparente, e por sua vez se for tecido ósseo o constituinte mais predominante, esta vai ser mais radiopaca.

O meio radiológico mais recomendado é a tomografia computadorizada, pelo que permite definir a anatomia das lesões e a sua extensão (Lee et al, 2012). A tomografia computadorizada permite também distinguir a displasia fibrosa de outras osteodistrofias da base do crânio, tais como a otosclerose, osteogénese imperfeita, doença de Paget e osteopetrose (Ogbole et al, 2012).

Devido ao fenómeno de sobreposição de estruturas, as radiografias convencionais da região craniofacial já não são adequadas, contudo, também podem ser usadas. No entanto, ortopantomografia e peri-apicais, ou CBCT são consideradas apropriadas para examinar e controlar as lesões em redor da dentição (Lee et al, 2012).

Além destas, também a Ressonância Magnética e a cintigrafia são usadas para a detecção destas lesões (Assaf et al, 2012). Contudo, na ressonância magnética, há uma maior probabilidade de haver um erro de diagnóstico, por as características da doença na ressonância não serem tão distintas como são na radiografia, ou na TAC (Guruprasad

et al, 2012). A ressonância magnética é útil para verificar a infiltração ou a compressão das estruturas vasculares e dos tecidos moles adjacentes (Falavigna et al, 2006).

Por outro lado, tanto a TAC como a ressonância magnética são excelentes meios para definir as constrictões causadas pela displasia fibrosa na órbita, canais ópticos e seios paranasais próximos. A TAC permite estabelecer um diagnóstico e delinear a extensão do atingimento ósseo. A invasão de estruturas como os canais ópticos, fissuras orbitárias, canais frontonasais e complexo ostiomeatal pode ser melhor avaliada neste meio radiológico (Alam et al, 2003).

A cintigrafia é útil para determinar a actividade e a multicentricidade da lesão. Normalmente é usada quando os meios radiográficos convencionais não são explícitos (Alam et al, 2003).

Os testes laboratoriais podem também ser utilizados como meios complementares de diagnóstico, se bem que por vezes sejam utilizados mais como marcadores de prognóstico da doença do que como ferramentas para o diagnóstico em si.

O estudo de Ma (Ma et al, 2013) pretendia averiguar se a fosfatase alcalina, uma hidrolase relacionada com a actividade osteoblástica seria um bom marcador de prognóstico na displasia fibrosa, para um melhor planeamento cirúrgico no tratamento da mesma. Pacientes com displasia fibrosa frequentemente exibem valores mais altos de fosfatase alcalina. Contudo, as concentrações pré-operatórias desta enzima neste estudo foram semelhantes entre os pacientes com displasia fibrosa craniofacial e o grupo de controlo, além de que, as concentrações também foram semelhantes entre os pacientes operados com recidiva e sem recidiva. Assim, estes autores concluíram que neste estudo, a fosfatase alcalina não foi apropriada para definir um prognóstico da patologia, e serão necessárias mais investigações, tanto para entender melhor o papel deste marcador para definir um prognóstico pós-cirúrgico, como também para descobrir mais marcadores úteis para esse fim.

Por outro lado, e contrariamente ao estudo anterior, Cheng (Cheng et al, 2012), constatou que os seus doentes com displasia fibrosa apresentavam valores séricos de fosfatase alcalina significativamente mais altos que o grupo de controlo, e os casos de recorrência tinham valores ligeiramente mais altos que os casos primários de displasia fibrosa, isto é, ainda mais elevados que o grupo de controlo.

A fosfatase alcalina elevada também pode ser encontrada em transformações malignas da patologia (Ma et al, 2013; Hanifi et al, 2013). Em contraste, esta costuma estar diminuída em pacientes medicados com pamidronato, um fármaco do grupo dos

bifosfonados, podendo ser usada como marcador de controlo da resposta ao tratamento médico (Guruprasad et al, 2012).

O cálcio, a paratormona, 25-hidroxivitamina D, e 1,25-hidroxivitamina D séricos são normais, no entanto, hipofosfatémia, hiperfosfatúria são encontrados na displasia fibrosa polioestótica (Hanifi et al, 2013). A hipofosfatémia e a fostatúria são devidas a um excesso de produção do factor de crescimento fibroblástico fosfatona (Riddle et al, 2013). Descreve-se também a titulação de hidroxiprolina na urina, ainda que seja pouco usada (Guruprasad et al, 2012).

Segundo Guruprasad (Guruprasad et al, 2012), a hormona do crescimento também tem sido investigada como marcador para a severidade da doença, por outro lado, constatou-se que os doentes com excesso de hormona do crescimento, ou hipertiroidismo tinham índices de displasia fibrosa mais elevados, enquanto que os que tiveram uma puberdade precoce não mostraram índices diferentes dos que não apresentavam excesso de hormona do crescimento ou hipertiroidismo.

Segundo os mesmos autores, tanto a hormona do crescimento, como a hormona tiroideia, desempenham papéis fulcrais no metabolismo ósseo, portanto, não é de espantar que estas hormonas sejam importantes de avaliar na displasia fibrosa. Assim, alterações nestas hormonas vão acarretar doenças do crescimento ósseo. A hormona do crescimento vai ter um efeito anabólico no osso, entre outros tecidos, estimulando a proliferação osteoblástica e diferenciação osteoprogenitora. Por sua vez, a hormona tiroideia influencia o desenvolvimento do osso endocondral e intramembranoso, sendo que os seus níveis elevados levam a maior *turn-over* ósseo.

Os contraceptivos orais têm sido associados à progressão da doença, e a gravidez também tem sido associada à reactivação de lesões estáveis, sendo este fenómeno mais comum na forma polioestótica que na monostótica, o que mostra que o estrogénio também poderá desempenhar um papel importante nesta doença (Riddle et al, 2013).

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial é feito com outras lesões radiologicamente semelhantes, como já foi referido, entre as quais se encontram o fibroma ossificante juvenil, osteomielite esclerosante difusa crónica, osteoma, osteossarcoma (baixo grau), osteoclastoma, fibrossarcoma, e doença de Paget (Guruprasad et al, 2012). Displasia osteofibrosa, fibroma não ossificante, calo ósseo derivado de fracturas, e condrossarcoma, se existir uma componente cartilaginosa na lesão. Se a lesão afectar a mandíbula, o fibroma ossificante não deve ser posto de parte no diagnóstico diferencial (Riddle et al, 2013). Uma característica que pode diferenciar a displasia fibrosa do fibroma ossificante é a presença de uma cápsula neste último (Alves et al, 2002). Ma (Ma et al, 2012), além da doença de Paget e do fibroma ossificante, acrescenta também a displasia cemento-óssea como semelhante à displasia fibrosa radiologicamente, devido à sua aparência pouco específica e variável, pelo que também é importante fazer o diagnóstico diferencial com esta patologia. Hanifi (Hanifi et al, 2013), refere o quisto unilocular simples, fibroma não-osteogénico, tumor ósseo das células gigantes, quisto ósseo aneurismático, adamantinoma, granuloma eosinófilo mieloma de células plasmáticas, como diagnóstico diferencial na displasia fibrosa monostótica, e hiperparatireoidismo, doença de Paget poliostótica, encondromatose unilateral, neurofibromatose e querubismo, como diagnóstico diferencial na displasia fibrosa poliostótica.

Histológica e radiograficamente pode ser semelhante a querubismo, granuloma central das células gigantes, e outras lesões de células gigantes. Assim, é possível a displasia fibrosa ser confundida com querubismo, uma vez que esta também pode envolver displasia odontogénica dos maxilares, displasia fibrosa óssea e granuloma das células gigantes (Assaf et al, 2012).

Uma das características da displasia fibrosa é a limitação da lesão pela cortical óssea, ou seja, mesmo que cresça, causa a expansão e perda de espessura da cortical, mantendo a sua integridade (Hanifi et al, 2013). Isto permite distinguir a displasia fibrosa de outros tumores ósseos. Contudo, Kashima (Kashima et al, 2013), descreve um tipo de displasia fibrosa localmente agressiva, onde se verifica o crescimento da lesão para além da cortical óssea, afectando os tecidos circundantes, que é uma característica de malignidade da lesão, e sentiram necessidade de encontrar um meio de distinção entre displasia fibrosa agressiva e osteossarcoma. Assim, os autores utilizaram além do exame anatomico-patológico, onde não encontraram qualquer pleomorfismo celular ou

nuclear, ou actividade mitótica, também recorreram à pigmentação da Ki-67, uma proteína presente na proliferação celular, que demonstrou um baixo índice de proliferação. Também não encontraram expressão de CDK4, ou amplificação da MDM2, mas detectaram a mutação no gene GNAS, que é típico da displasia fibrosa. Os autores referem que tanto a Ki-67, como os CDK4, e a MDM2 têm vindo a ser utilizados como marcadores da presença de osteossarcoma.

Segundo Lee (Lee et al, 2012), da população pediátrica avaliada devido a aumento de volume na região facial, ou a assimetria facial, mais de metade de todos os tumores dos maxilares encontrados eram de origem mesenquimal, sendo que perto de 50% tratava-se de lesões fibro-ósseas, das quais uma proporção importante fazia parte a displasia fibrosa.

Shreedhar (Shreedhar et al, 2012), numa lesão palatina numa jovem de 14 anos, fizeram diagnóstico diferencial com outras tumefacções comuns do palato, entre as quais o mucocelo, adenoma pleomórfico, linfoma não-Hodgkin, tórus palatino, neoplasma da maxila ou do seio maxilar, abscesso periapical, carcinoma adenóide quístico, e tumor de Abrikossoff. Assim, é importante a ter em conta, não só a semelhança com outras lesões, mas também da localização da lesão, quando se faz o diagnóstico diferencial.

Genética

Geneticamente, a displasia fibrosa está associada a uma mutação pós-zigótica no cromossoma 20 q13.2-13.3, no gene *GNAS* (Guruprasad et al, 2012). Esta mutação, além de estar presente na displasia fibrosa, também surge em diversos tumores endócrinos (Riddle et al, 2013). Este gene codifica a sub-unidade α de uma proteína G ($G_s\alpha$), e a mutação nesse gene vai ter como consequência a substituição na proteína resultante de uma cisteína ou histidina por uma arginina, o que vai levar os osteoblastos a produzirem tecido fibroso em vez de tecido ósseo (Guruprasad et al, 2012). As proteínas G iniciam uma cascata que vai culminar com a activação da enzima adenilciclase, que finalmente produz cAMP. Normalmente dá-se uma desactivação quase imediata da adenilciclase e uma diminuição abrupta do cAMP, contudo, na síndrome de McCune-Albright isto não sucede, levando a uma sobreprodução de cAMP, e consequentemente a um aumento de actividade que afecta cada tipo de tecido de acordo com a função desempenhada no organismo (Riddle et al, 2013). As alterações provocadas nesta proteína G vão conduzir a um aumento da proliferação e diferenciação incompleta de células da linhagem osteogénica na medula óssea, originando osteoblastos anormais, sendo que a gravidade fenotípica está dependente da migração e da sobrevivência das células mutadas durante o desenvolvimento embrionário (DeKlotz et al, 2013; Riddle et al, 2013). Por outro lado, o cAMP também vai activar o Fos, um factor de transcrição, que inibe genes específicos osteoblásticos, assim como vai estimular as citocinas, que por sua vez vão promover a reabsorção óssea da parte dos osteoclastos (Riddle et al, 2013). De realçar que quanto mais cedo esta mutação ocorrer, mais amplos serão os efeitos (Riddle et al, 2013).

Além disso, tem-se vindo a descobrir que as mutações de activação na $G_s\alpha$ potenciam a sinalização da WNT/ β -catenina. As mutações de inactivação da $G_s\alpha$ levam a uma redução na sinalização da WNT/ β -catenina e diminuição da formação óssea. Desta forma, a activação do sinal da WNT/ β -catenina, resultante da activação, nas células precursoras osteoblásticas conduz a um fenótipo com características de displasia fibrosa, e a diminuição da β -catenina, resultante da inactivação, livraram os problemas de diferenciação das células do estroma procedente dos doentes com displasia fibrosa. Por conseguinte, as mutações de activação da $G_s\alpha$ desempenham um papel importante no desenvolvimento esquelético, e na doença, controlando a força do sinal da WNT/ β -catenina (Riddle et al, 2013).

Apesar de ser uma doença que não é hereditária, Charoenlarp (Charoenlarp et al, 2012), reportaram um caso de várias gerações numa família tailandesa afectadas por displasia fibrosa na forma poliestótica, abrangendo a região craniofacial, o que reforça que muito ainda está por descobrir relativamente à etiologia desta patologia.

Histologia

Como já foi referido, a biópsia é um meio complementar de diagnóstico bastante importante e fulcral para o diagnóstico definitivo. À amostra obtida é executado o exame anátomo-patológico.

Histologicamente, a displasia fibrosa apresenta tecido fibroblástico benigno (Assaf et al, 2012), devido à substituição do osso pelo tecido conjuntivo fibroso, e este tecido fibro-ósseo anormal resultante contém várias pequenas trabéculas. Estas trabéculas possuem uma distribuição atípica, semelhante a caracteres chineses (Hanifi et al, 2013). Nalguns casos, a degeneração quística ocorre, apresentando macrófagos, hemorragia e osteoclastos em redor ao quisto.

Apresenta um estroma de tecido conjuntivo fibroso celular ligeiro a moderado com focos de trabéculas de osso imaturo em forma irregular, sendo característico um rácio de tecido fibroso para o osso relativamente constante numa dada lesão. As trabéculas irregulares assemelham-se a caracteres chineses, e não apresentam qualquer orientação funcional. Os fibroblastos possuem um núcleo uniforme em forma de fuso, sem mitoses observadas. O osso aparenta emergir do estroma de colagénio sem actividade osteoblástica elevada. Em lesões maduras, osso lamelar pode ser encontrado. Os capilares sanguíneos são caracteristicamente proeminentes e distribuídos de forma uniforme. (Regezi, Sciubba, Jordan, 2003)

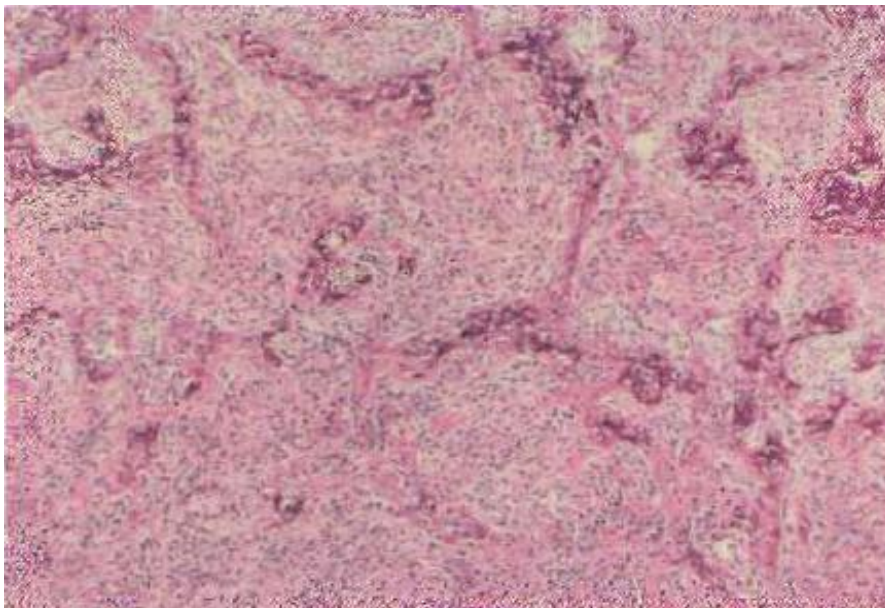


Figura 1 – Aparência histológica da displasia fibrosa, com matriz fibroblástica e distribuição uniforme das trabéculas ósseas.

Regezi, et al, 2003.

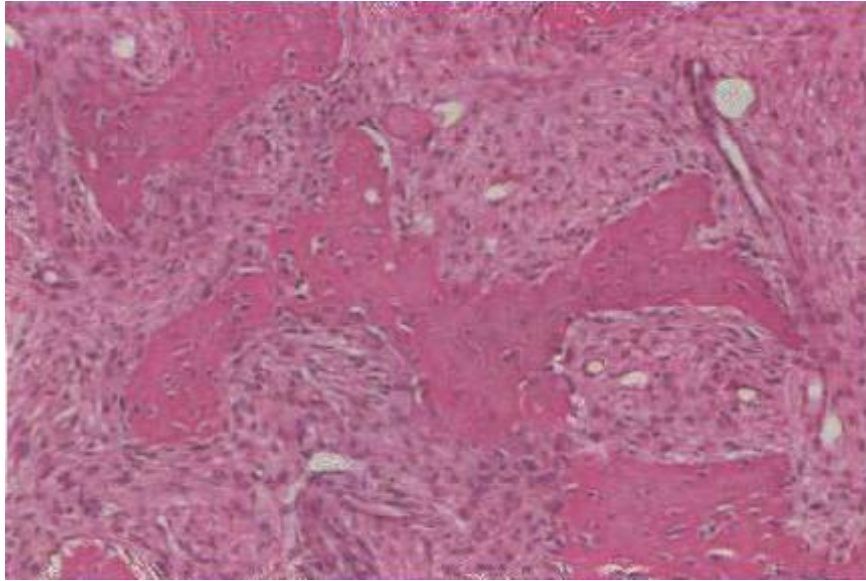


Figura 2 – Aparência histológica da displasia fibrosa, com matriz fibroblástica vascular, e trabéculas irregulares de osso novo.

Regezi, et al, 2003.

Apesar de ser uma lesão benigna, como já foi referido, há um risco de malignização que não deve ser negligenciado. No exame anatomo-patológico, deve-se despistar qualquer tipo de aumento de actividade celular, ou núcleos atípicos que possam estar presentes, uma vez que as áreas de malignização, se forem detectadas muito precocemente, podem ainda não demonstrar o seu cariz agressivo típico (Riddle et al, 2013).

Tratamento

a. Cirurgia

A cirurgia é por vezes uma opção no tratamento da displasia fibrosa. Na maioria dos casos, a progressão da doença é lenta e indolor. (Lee et al, 2012) As lesões iniciam-se na infância, e a sua expansão prolonga-se durante a fase de crescimento, estabilizando normalmente após a puberdade, ainda que por vezes evoluam até à idade adulta (Béquignon et al, 2013). A cirurgia deverá ser adiada até à adolescência, no entanto, se a progressão da lesão no seu crescimento afectar a função neurológica, é necessário intervir recorrendo a cirurgias de descompressão (Guruprasad et al, 2012). Ou seja, normalmente fazem-se *follow-ups* frequentes aos doentes, a não ser que o doente apresente sintomatologia, sendo que nessa situação, a cirurgia torna-se necessária (Assaf et al, 2012). De facto, o verdadeiro *timing* para se efectuar cirurgia é ainda muito discutido, sobretudo em crianças em crescimento, contudo, o crescimento incerto das lesões, a desfiguração e alterações funcionais resultantes impostas a crianças, tornam o adiamento inaceitável (Cheng et al, 2012).

Os princípios da cirurgia na displasia fibrosa são a ressecção máxima do tumor, restaurar a função, e optimizar a estética (Béquignon et al, 2013). A escolha do tipo de cirurgia a efectuar depende de vários factores, tais como o local afectado, a taxa de crescimento do tumor, condicionamento estético, comprometimento funcional, a decisão do paciente, o estado de saúde do mesmo, a experiência do cirurgião, e a actuação de uma equipa multidisciplinar (Guruprasad et al, 2012; Cheng et al, 2012). Consequentemente, o tratamento a efectuar deve ser personalizado de doente para doente, tendo em conta as localizações afectadas, os prós e contras de ambas as abordagens cirúrgicas, e as próprias necessidades do doente (Cheng et al, 2012; Lee et al, 2012).

Desta forma, podemos dividir o tratamento cirúrgico em ressecção radical e remodelação. Na remodelação, ou seja, no tipo de cirurgia conservativa, são deixadas na área afectada partes do tumor (Assaf et al, 2012). A ressecção da lesão é a única verdadeira cura (Chen et al, 2009). Cheng et al, 2012 não encontraram nenhum caso de recorrência nos doentes em que efectuaram ressecção total. Porém, a região maxilar, e outras regiões da face, como a região orbitária, a base do crânio, mandibular e malar, podem ser problemáticas para o cirurgião operar, pelas estruturas anatómicas importantes a ela

associadas (Assaf et al, 2012). Para evitar complicações neurológicas, são necessárias técnicas precisas e habilidosas microneurocirúrgicas (Cai et al, 2011).

Assim, em caso de displasia fibrosa poliostótica ainda em evolução e com crises, procede-se a uma remodelação progressiva. Se esta estiver estável, faz-se a ressecção total se esta for exequível, caso contrário, procede-se à remodelação. Na displasia fibrosa monostótica, aguarda-se pelo final do crescimento ou estabilização da lesão para se proceder à cirurgia (Béquignon et al, 2013). De notar que deve sempre avisar-se os pacientes dos 25% de possibilidade de recidiva (Béquignon et al, 2013).

Uma das complicações da displasia fibrosa mais mencionadas na literatura é a compressão do nervo óptico por estenose do canal óptico, o que acarreta problemas visuais para o doente. Para contrariar este efeito causado pelo crescimento da lesão de displasia fibrosa, procede-se à descompressão cirúrgica. Esta pode ser classificada em descompressão terapêutica, isto é, apenas feita quando há sintomatologia da parte do doente, e descompressão profiláctica, supostamente para prevenir a sintomatologia, é feita quando há evidência radiográfica de compressão do nervo (Guruprasad et al, 2012).

Contudo, é de frisar que nem sempre a evidência radiográfica de compressão do canal óptico está associada a perda de visão, ao contrário do que se tem vindo a crer. Na verdade, tem-se proposto que seja mais derivada a uma massa de lesão primária ou secundária, como displasia fibrosa quística, mucocelos, hemorragias, e quistos ósseos aneurismáticos, do que à própria estenose do canal óptico (Guruprasad et al, 2012; Amit et al, 2011). Cirurgia em doentes assintomáticos está relacionada com um pior prognóstico quando comparada com doentes assintomáticos que ficaram sob vigia (Amit et al, 2011).

Ainda assim, a etiologia das alterações visuais associadas à displasia fibrosa é pouco clara. No entanto, doentes com endocrinopatias, sobretudo excesso de hormona do crescimento, normalmente resultam em maiores perdas de visão (DeKlotz et al, 2013). Noutras lesões, como quisto ósseo aneurismático, ou mucocelo, a perda de visão pode ser bastante mais rápida (Lee et al, 2012).

Por outro lado, se foi efectuada cirurgia em doentes com endocrinopatias associadas, especialmente envolvendo a hormona do crescimento e a hormona tiroideia, é importante controlar a secreção das mesmas, para evitar recorrências no crescimento da lesão (DeKlotz et al, 2013).

b. Fármacos

A dor associada à displasia fibrosa é comum, um pouco menos que 50% na região craniofacial, e por vezes não é tratada, além de que os adultos são os que têm mais queixas de sintomatologia dolorosa, quando comparados com as crianças (Lee et al, 2012).

Uma vez que não há nenhuma terapêutica médica provada, o tratamento da Displasia fibrosa é um dilema (Chen et al, 2009). Vários autores abordam os bifosfonados como uma terapêutica eficaz a ser instituída. Os bifosfonados diminuem a incidência de fracturas patológicas e a dor (Chen et al, 2009). Também diminuem a reabsorção óssea (Ma et al, 2013), e o crescimento da lesão (Lee et al, 2012). Béquignon (Béquignon et al, 2013) recomenda o uso de bifosfonados durante 3 dias a cada 6 meses, e cessar essa terapêutica 3 meses antes da cirurgia a efectuar.

Portanto, ainda há muitas questões por responder relativamente a esta terapêutica, como os efeitos a longo-prazo em crianças, e a segurança efectiva desta terapêutica nestas idades mais jovens. É sabido que a osteonecrose dos maxilares, uma complicação do uso prolongado de bifosfonados, se bem que não foi observada em crianças (Mäkitie, Tornwall, Mäkitie, 2008, Lee et al, 2012), pelo que serão necessários mais estudos. Dos efeitos adversos dos bifosfonados fazem parte a febre, refluxo, e fracturas patológicas derivadas da osteonecrose (Riddle et al, 2013).

DeKlotz (DeKlotz et al, 2013), refere que no seu estudo, os bifosfonados não tiveram qualquer efeito no curso natural da displasia fibrosa sinonasal.

Além dos bifosfonados, Lee (Lee et al, 2012) também referem a utilização de AINE's, associados ou não a analgésicos opióides no tratamento da dor associada à displasia fibrosa. Estes concordam que os resultados dos estudos existentes sobre a eficácia dos bifosfonados no tratamento da dor relacionada com a displasia fibrosa são mistos, com amostras pequenas e a maioria não são específicos para a região craniofacial. Os mesmos autores referem que para o tratamento da congestão nasal e dos seios perinasais pode recorrer-se a *spray's* de solução salina, de corticoesteróides, anti-histamínicos nas alturas das alergias sazonais, e se necessário antibióticos, caso haja suspeita de infecção bacteriana nasal ou dos seios peri-nasais.

Segundo Riddle (Riddle et al, 2013), é pretendida a manutenção máxima da densidade óssea, pelo que alguns doentes preferem evitar substâncias que a diminuam, tais como a cafeína e a nicotina, sendo que o exercício físico também é uma opção. Os

mesmos autores também referem a utilização de substitutos hormonais da hormona paratiroideia. O exercício físico é indispensável para evitar o aumento de peso e preservar a mobilidade articular (Betancourt, et al, 2012).

Alguns fármacos usados no tratamento de outras doenças ósseas também têm potencial para serem usados em doentes com displasia fibrosa, sobretudo fármacos com propriedades anti-reabsortivas que não sejam, bifosfonados.

Chapurlat (Chapurlat et al, 2012), refere outros fármacos além dos bifosfonados que têm já foram aprovados recentemente, ou que ainda estão em estudo para outras dores esqueléticas, ou que têm o potencial para o tratamento da dor na displasia fibrosa. Entre eles encontram-se o denosumab, o tanezumab, como já aprovados, e utilizados noutros tipos de dor esquelética. Dentro dos fármacos ainda não estudados, mas com potencial para uso no tratamento da dor óssea na displasia fibrosa, encontram-se os inibidores de NGF/TrkA, os antagonistas de TRPV1, os inibidores CSFR1, e a pregabalin.

O denosumab, pertencente à família dos anticorpos monoclonais, é um bloqueador do RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), cujo mecanismo de acção é bloquear a activação osteoclástica. As complicações são semelhantes às dos bifosfonados, podendo inibir a remodelação óssea, e causar osteonecrose, segundo os mesmos autores. Nardone (Nardone et al, 2013), acrescentam ainda que o denosumab aumenta a massa óssea e diminui o risco de fracturas patológicas. Segundo os mesmos autores, este fármaco é capaz de diminuir os marcadores de reabsorção óssea em mulheres pós-menopausa e em indivíduos com metástases ósseas e mieloma múltiplo.

O tanezumab tem como alvo a via NGF/TrkA, e o seu mecanismo de acção consiste no bloqueio da sensibilidade periférica e o bloqueio do crescimento nervoso, ou seja, o seu objectivo é o alívio da dor. Como complicações pode surgir o desenvolvimento sensorial e simpático das fibras nervosas (Chapurlat et al, 2012).

Os inibidores NGF/TrkA, tal como o nome indica, tem como alvo o mesmo que o tanezumab, sendo o seu mecanismo de acção o bloqueio da sensibilidade periférica e o bloqueio dos neurónios sensitivos de pH. As suas potenciais complicações são semelhantes às do tanezumab.

Os antagonistas dos TRPV1 têm como alvo os canais TRPV1, e bloqueiam neurónios sensitivos de pH. Como potenciais complicações, considera-se a hipertermia.

Os inibidores dos CSFR1 reduzem os osteoclastos e macrófagos, pelo que podem levar a uma baixa resposta imunitária durante uma infecção.

A pregabalina actua sobre os canais de cálcio (subunidade α_2 , δ_1) neuronais. Tem como possíveis complicações a letargia e a confusão.

Nardone (Nardone et al, 2013), a propósito do controlo farmacológico da osteogénese, refere a utilização de fármacos como o ranelato de estrôncio, e o raloxifeno. As propriedades anti-reabsortivas destes fármacos podem ter interesse para a terapêutica na displasia fibrosa.

Segundo os mesmos autores, o ranelato de estrôncio é utilizado para o tratamento da osteoporose e de fracturas de fragilidade. Este fármaco, ao contrário de outros, tem um efeito duplo, isto é, tanto estimula a formação óssea, como também inibe a reabsorção. Foi demonstrado que o estrôncio num meio de cultura foi capaz de promover a osteoindução, detectada pela produção de fosfatase alcalina e pela formação de hidroxiapatite numa linha clonal derivada de células estaminais mesenquimais derivadas do tecido adiposo humano.

O raloxifeno é um inibidor da osteoclastogénese e a reabsorção óssea. Também se mostrou que este fármaco suprimia a apoptose dos osteoblastos e aumentava a proliferação e diferenciação dos mesmos (Nardone et al, 2013).

O VEGF (Vascular Endotelial Growth Factor) trata-se de um mediador da angiogénese bastante importante, e além disso, também tem sido identificado como um factor de diferenciação osteoclástica (Kohno et al, 2005). Na verdade, segundo Helmrich (Helmrich et al, 2013), o VEGF promove a quimiotaxia de monócitos progenitores de osteoclastos, levando à diferenciação osteoclástica, e consequentemente à reabsorção óssea. Assim, o VEGF melhora a vascularização de enxertos ósseos, contudo, por outro lado, aumenta o aporte de osteoclastos à região levando à reabsorção óssea, segundo os mesmo autores. Os anticorpos monoclonais anti-VEGF, como o bevacizumab (anti-VEGF), o sunitinib e sorafenib (inibidor VEGFR, entre outros), são bastante utilizados no âmbito do tratamento oncológico (Shahi et al, 2008). No entanto, dado o facto de o VEGF estar também relacionado com a diferenciação osteoclástica, estes anticorpos anti-VEGF poderão ser também utilizados com o fim de terapêutica anti-reabsortiva, na displasia fibrosa e noutras patologias ósseas que requeiram este tipo de terapêutica.

Ainda assim, segundo Riminucci (Riminucci et al, 2006), a marcação dos precursores osteogénicos parece uma abordagem mais lógica que a da marcação dos osteoclastos, usada actualmente.

c. Reabilitação

Muitas vezes, torna-se necessário uma reabilitação multidisciplinar nos pacientes com displasia fibrosa, devido às deformidades faciais a ela associadas. Cirurgia maxilo-facial, cirurgia ortognática, ortodontia, prostodontia e implantologia são áreas e procedimentos a serem considerados aquando da reabilitação dos pacientes com displasia fibrosa.

Após a cirurgia na calote craniana, segundo Fattah (Fattah et al, 2013), se os defeitos após a remoção da lesão forem pequenos, poderão ser utilizados enxertos da própria calote craniana, ou seja, enxertos autólogos, para corrigi-lo. Guruprasad (Guruprasad et al, 2012), refere ainda a utilização frequente de osso costal para enxerto nestes casos, sendo que estes enxertos, se forem na sua espessura total, são úteis na reconstrução do rebordo orbitário, sendo eficazes a restabelecer o seu contorno. A fixação rígida destes enxertos é efectuada com o auxílio de mini ou microplacas, segundo os mesmos autores. Um retalho livre microvascular pode ser útil na reconstrução após excisão de lesões mandibulares, onde a excisão segmentar é necessária. Assaf (Assaf et al, 2012), referem ainda o preenchimento dos defeitos com enxerto ósseo ilíaco.

Por outro lado, se estes defeitos forem demasiado grandes, terá de se recorrer a materiais aloplásticos, pelo que alguns desses materiais para reconstrução, como o titânio, o polimetilmetacrilato (PMMA), e o poli-eter-eter-cetona (PEEK) já estão disponíveis para o efeito (Fattah et al, 2013). A utilização de CAD-CAM, segundo os mesmos autores, também facilitou a reconstrução dessas áreas destruídas durante a cirurgia ao tumor. Foi descrita também a utilização do próprio osso displásico submetido à autoclave. Desta forma, as células nele inseridas seriam destruídas, restando apenas a matriz. Após o enxerto do osso displásico submetido à autoclave, decorreria a migração de osteoblastos vizinhos sãos para a zona do enxerto, levando à formação de novo osso (Novais, 2012).

Infelizmente, muitas vezes não é possível cirurgicamente cobrir todos os defeitos resultantes da ressecção do tumor, e desta forma, recorre-se à utilização de próteses maxilo-faciais, sendo uma alternativa à cirurgia reconstrutiva convencional nos casos de grande perda de substância, ou devido às condições psicofísicas dos doentes (Goiato et al, 2008). As próteses maxilo-faciais são, na verdade, alternativas eficientes quando as necessidades estéticas e funcionais não podem ser satisfeitas cirurgicamente (Hatamleh et al, 2010). Estas têm como função colmatar as sequelas cirúrgicas resultantes, que

além da estética, podem comprometer também a mastigação, deglutição e a fonação (Goiato et al, 2008). Desta forma, o objectivo principal desta reabilitação protética da face passa pela melhoria da qualidade de vida do doente, assim como pela sua integração social, estando esta relacionada com o nível de satisfação da prótese (Hatamleh et al, 2010). Não nos podemos esquecer que estes doentes submetidos a este tipo de mutilações faciais muitas vezes têm complexos acerca disso, sentindo-se amargurados em relação à sua situação e à sua doença, pelo que aí se lidar com este tipo de doentes, há que reforçar sempre os progressos no tratamento, e não parecer incomodado com a sua deformação facial (Goiato et al, 2008).

Estas próteses são constituídas por uma estrutura em resina (acrílica, VLC, FRC) ou metal (titânio), coberta por silicone (Polyzois et al, 2014). Para a sua confecção podem ser utilizados materiais como o vinil, o PMMA, poliuretanos, látex e silicone, contudo, o silicone é o mais usado, por ser quimicamente inerte, ter resistência, durabilidade e ser de manipulação, se bem que podem sofrer alguma alteração de cor ao longo do tempo (Goiato et al, 2008). A retenção da prótese também pode ser efectuada de várias formas, tais como a utilização de um adesivo próprio, por regiões esculpidas na pele pelo defeito, objectos como óculos, e finalmente, o uso de implantes. Os implantes podem ter barras ou ímanes associados, e têm sido considerados como o método preferencial no que toca à retenção das próteses faciais ou de outra parte do corpo, por serem mais previsíveis que os adesivos, e mais confortáveis para o doente em termos de auto-estima e orientação, contudo, por outro lado, são mais dispendiosos, requerem intervenções cirúrgicas extra, e a taxa de sucesso na região orbitária é baixa (Hatamleh et al, 2010).

A longevidade das próteses pode variar, sendo que a média da longevidade das adesivas, determinada por Hatamleh (Hatamleh et al, 2010), é de 7-12 meses, enquanto que as associadas a implantes podem durar 18-24 meses. Os mesmos autores descobriram também que a principal causa de se refazer a prótese é a alteração de cor, seguida pela baixa manutenção da prótese, pela deterioração do adesivo, pela delaminação do silicone, e pela insatisfação do doente.

A morbilidade pós-cirúrgica e a desfiguração fazem parte da realidade da cirurgia oncológica da cabeça e pescoço, pelo que estas próteses são bastante utilizadas nestas situações. No entanto, também podem ser utilizadas na remoção de tumores benignos, se a sua remoção causar tais consequências estéticas, como é por vezes o caso da displasia fibrosa.

A cirurgia ortognática, para correcção esquelética dos maxilares, deve ser efectuada após a maturidade esquelética ser atingida, sendo que antes disso, a oclusão deverá ser corrigida o máximo possível com recurso a aparelhos ortodônticos, em conjunto com as cirurgias de recontorno ósseo para ir corrigindo a assimetria facial (Fattah et al, 2013).

Em contrapartida, Lee et al, 2012 referem que o tratamento ortodôntico em doentes com displasia fibrosa mostrou-se mais longo que o normal, que os resultados foram pouco satisfatórios, e que houve recidiva, pelo que recomendam uma vigia apertada dos doentes com displasia fibrosa que foram submetidos ao tratamento. Os mesmos autores também descrevem o desenvolvimento de osteomielite dos maxilares durante a exposição e tracção ortodôntica de dentes impactados, pelo que a solução seria antibioterapia prolongada e tratamento da dor. Se a infecção e a dor persistissem, a ressecção *en bloc* da lesão teria de ser efectuada.

Relativamente à implantologia, Bajwa (Bajwa et al, 2008), refere que esta não deve ser totalmente descartada na reabilitação dos doentes com displasia fibrosa, apesar de a osteointegração dos implantes no osso displásico ser questionável e ainda não ter sido efectivamente averiguada. Esta osteointegração depende da ancoragem firme e directa do implante ao osso em redor, e ainda não se conseguiu avaliar se isto acontece nos implantes colocados em osso displásico, pelo que será uma opção a ser discutida com o doente e com os membros da equipa de profissionais.

Cheng (Cheng et al, 2012), nos doentes em que se efectuou ressecção total das lesões, por forma a restabelecer o perfil facial e assegurar osso suficiente para colocação de implantes dentários, efectuaram enxertos provenientes do peróneo e do ilíaco.

A engenharia de materiais tem um papel particular na descoberta de novos materiais biocompatíveis e passíveis de serem utilizados durante a reconstrução de estruturas anteriormente destruídas ou removidas devido ao tumor. Nalguns doentes, mesmo após diversas cirurgias de reconstrução, o resultado estético é ainda pouco harmonioso, pelo que será ainda uma área a ser desenvolvida mais profundamente.

Prognóstico

O prognóstico vai depender de vários factores, entre os quais o comportamento da lesão ao longo do tempo, isto é, se é estável, cresce lentamente, ou rapidamente com sintomatologia associada. O tamanho e as estruturas invadidas ou comprimidas pela lesão também determinam o prognóstico da doença, pelos compromissos funcionais já referidos que a displasia fibrosa pode causar. Por outro lado, a localização também é outro factor preponderante, uma vez que se a lesão for de difícil acesso, o tratamento cirúrgico é arriscado, e consequentemente, desaconselhado. Assim, naturalmente, a displasia fibrosa tem as suas complicações, que já foram abordadas anteriormente, como a compressão do nervo óptico, associado a um certo risco de perda visual, obstrução nasal ou dos seios peri-nasais, do canal lacrimal, do canal auditivo externo, e alterações da oclusão dentária (Béquignon et al, 2012). De notar que quanto mais tarde se intervir, maior será o calibre das complicações.

O tipo de cirurgia escolhido também é importante ter em conta, uma vez que na ressecção total da lesão impossibilita a recorrência, enquanto que na cirurgia conservativa, são deixados restos do tumor que mais tarde podem vir a proliferar novamente. Possíveis desfigurações não deverão ser descartadas, quer devido à lesão, quer devido à remoção da mesma.

De uma forma geral, o prognóstico é favorável, apesar das complicações funcionais inerentes, porém, não se descartam os casos de comportamento agressivo e de transformação maligna da patologia (Falavigna et al, 2006; Assaf et al, 2012).

Medicina dentária e a displasia fibrosa

A medicina dentária tem um papel relevante nesta patologia, tanto pela vertente do diagnóstico, como na da reabilitação destes doentes.

Shreedhar (Shreedhar et al, 2012), afirmam que a displasia fibrosa tem interesse para os médicos dentistas, devido a ser possível esta surgir na face, crânio e maxilares, levando a diversas disfunções e deformações.

O tratamento dentário em doentes com displasia fibrosa e/ou síndrome de McCune-Albright, segundo Akintoye (Akintoye et al, 2013), é medicamente complexo no sentido em que têm de ser tidos em conta diversos factores, tais como a doença esquelética, os potenciais problemas endócrinos, a poli-medicação, e a debilidade inerente a estes doentes. Estes autores apontam algumas complicações no tratamento, como o facto de o tratamento ortodôntico demorar mais tempo que o normal, além de haver uma maior probabilidade de recidiva, e o tratamento endodôntico de dentes com taurodontismo, associado à síndrome de McCune-Albright. Ressaltam ainda que muitos médicos dentistas receiam um pouco tratar este tipo de doentes, pelo que muitas das vezes acabam por atrasar ou cancelar as cirurgias orais com receio que possam tornar agressivo o comportamento da doença, ou até potenciar a transformação maligna, e também causar osteonecrose dos maxilares derivada da frequente medicação destes doentes com bifosfonados, não sendo conhecidas mais anomalias dentárias que possam trazer complicações aos tratamentos. É sempre fulcral existir uma boa comunicação com o médico assistente antes de qualquer tratamento oral cirúrgico. Contudo, estes autores acrescentam ainda que há pouco informação ainda sobre os resultados dos tratamentos dentários nestes doentes, devido às amostras pequenas de doentes.

O diagnóstico desta patologia pela parte do médico dentista passa pela detecção destas lesões em radiografias de rotina, como a ortopantomografia, assim como pela investigação das razões das queixas dos pacientes, que acreditam, por exemplo, que a sua dor orofacial e/ou tumefacção são de causa dentária.

A síndrome de McCune-Albright pode ter importantes manifestações clínicas orais, tais como as pigmentações da mucosa, e expansões ósseas dos maxilares, também existentes na pele, tal como mencionado por Aravinda (Aravinda et al, 2013). Tal como o caso destes autores, a presença destas pigmentações e expansões ósseas craniomaxilofaciais, assim como alterações endócrinas, podem remontar à síndrome de McCune-Albright, e o médico dentista deve estar atento a estes possíveis casos.

A reabilitação oral é uma fracção relativamente significativa da reabilitação da estética facial. É sabido que a displasia fibrosa dos maxilares causa má-oclusão, com um compromisso estético inerente (Fattah et al, 2013). A displasia fibrosa pode causar perturbações estéticas leves, moderadas, ou graves, dependendo da severidade da doença. Por vezes, mesmo após cirurgia, as sequelas estéticas podem ser marcantes, uma vez que durante a cirurgia em lesões na maxila ou mandíbula, extracções seriadas de dentes associados ao tumor são muitas vezes executadas, resultando numa mutilação oral significativa. Alterações oclusais subsequentes à doença também têm impacto no estilo de vida do doente.

Segundo Xavier (Xavier et al, 2008), os doentes com síndrome de McCune-Albright podem ser tratados rotineiramente pelo médico dentista, tal como qualquer outro doente, contudo, o profissional deve ter sempre em conta os distúrbios sistémicos associados a esta patologia, até mesmo para incluir esses doentes em novas investigações.

Desta forma, além dos cuidados e tratamentos básicos orais, a prostodontia (fixa sobre implantes, ou sobre dentes, ou removível), e a ortodontia (com ou sem cirurgia ortognática associada) são áreas da medicina dentária fundamentais para a manutenção da saúde oral e para a reabilitação de pacientes com displasia fibrosa.

Avanços

a) Cirurgia guiada por *software*

As tecnologias de navegação guiadas por imagem têm desempenhado um papel cada vez mais importante na cirurgia craniofacial, segundo Gui (Gui et al, 2013). Estes autores desenvolveram um sistema de navegação, o Accu-Navi, que incluía um *software* de cirurgia assistida por computador, uma plataforma de *software*, e estação de trabalho da navegação.

Segundo estes autores, os registos foram obtidos através marcadores implantados no osso alveolar antes da TAC, para os modelos virtuais e o crânio coincidirem precisamente. Registos adicionais podem ser efectuados sempre que necessário, como identificar os marcadores na superfície facial, ou através de estruturas anatómicas já expostas (dentes, espinha nasal anterior). A precisão foi assegurada pela identificação repetida das estruturas anatómicas durante a navegação, pelo que, durante a cirurgia, uma margem de erro inferior a 1,5mm foi considerada aceitável.

No decorrer do procedimento cirúrgico, a estação de trabalho conseguiu identificar a DRF, a janela de referência dinâmica, que se encontra fortemente ligada à testa do paciente, por forma a obter-se a posição da cabeça. Os instrumentos cirúrgicos surgiam no monitor durante a navegação, após a sua calibração e da detecção dos mesmos por uma DRF fixa. A disparidade do registo e da calibração durante a cirurgia foi inferior a 0,8mm. Assim, através deste sistema, os instrumentos usados nas osteotomias seguindo sempre a linha de contorno programada. Um instrumento calibrado foi utilizado para polir a superfície óssea, de acordo com o modelo virtual planeado. A confirmação da proximidade de estruturas nobres e da espessura do osso remanescente foram efectuadas regularmente. No final, foi feita a sobreposição da TAC inicial na final (obtida 3 a 5 dias após a intervenção), de modo a confirmar se os objectivos pré-operatórios foram consumados.

O sistema de navegação destes autores foi usado em 21 pacientes, dos quais 16 apresentavam deformidades unilaterais, enquanto que 5 apresentavam deformidades bilaterais. Nos pacientes com deformidades unilaterais, foi utilizada a ferramenta de espelhamento para transpor o lado não afectado no afectado para se obter uma referência no recontorno. No entanto, nos pacientes com deformidades bilaterais, isto não é possível, pelo que a correcção virtual foi conseguida desenhando os novos contornos

anatômicos na estação de trabalho. Este sistema possibilita o espelhamento, a comparação, a simulação, a orientação da osteotomia, deslocar a imagem livremente, e para a cirurgia de recontorno ósseo, existe a opção de desenhar o contorno bidimensional e reconstruir tridimensionalmente a região a ser removida. Desta forma, a segurança e a precisão cirúrgica melhoraram significativamente.

Mesmo assim, apesar dos avanços tecnológicos, ainda não existe nenhum tratamento para impedir a recidiva das lesões, nem nenhuma tecnologia que faça algum tipo de previsão da mesma (Lee et al, 2012).

b) Células estaminais

As células estaminais têm vindo a desempenhar também um papel importante, tanto na vertente da investigação, como na vertente terapêutica, segundo Riminucci (Riminucci et al, 2006).

Na vertente da investigação, as células estaminais podem, graças aos avanços na biotecnologia, receber os genes responsáveis pela doença, por forma a serem obtidos modelos directos da doença que se pretende estudar. Por conseguinte, vai fornecer muita informação sobre o comportamento das células mutadas, tais como o seu crescimento, sobrevivência, migração, e diferenciação, sendo de extrema relevância para o estudo do curso natural da displasia fibrosa.

No que toca à terapêutica, existem várias abordagens, teóricas ou não, com recurso às células estaminais.

Uma das perspectivas é poder guiar-se as células estaminais não mutadas pré-existentes a desenvolverem-se, ou inibindo o desenvolvimento das células mutadas, baseando-se no princípio de que as lesões de displasia fibrosa são mosaicos dinâmicos de células progenitoras mutadas e outras não mutadas, e recorrendo-se a métodos de intervenção farmacológica.

Outra perspectiva seria a de uma terapia celular, em que se administrariam células autólogas não mutadas, por forma a substituir a linhagem mutada presente no local da lesão, baseando-se novamente no mesmo princípio da perspectiva anterior. Contudo, implicaria um processo complicado, pelo que a única forma actualmente disponível de isolar estas células esqueléticas não mutadas é a clonagem celular. Outra alternativa seria identificar os marcadores de superfície por imuno-selecção para isolar as células mutadas das não mutadas, o que facilitaria o processo. Ainda assim, a administração local de células estaminais esqueléticas é exequível, e fornece uma base às abordagens na engenharia de tecido ósseo.

Finalmente, o recurso das células estaminais com o fim de uma terapia génica, será a abordagem mais simples, uma vez que as células estaminais são os veículos ideais na terapia génica. No entanto, no caso da displasia fibrosa, por ser uma doença resultante de uma mutação dominante com um consequente ganho de função, pode dificultar ligeiramente a terapia génica, uma vez que é mais simples substituir um gene ausente do que silenciar especificamente um alelo mutado. No entanto, não é impossível, pelo que as estratégias de silenciamento em genes humanos fornecem os utensílios

básicos para se considerar este tipo de terapia aplicado à displasia fibrosa. De todas as abordagens apresentadas pelos autores, esta é a que é mais simples e mais exequível em termos experimentais, apesar do silenciamento específico do alelo mutado poder trazer algumas dificuldades.

Casos clínicos reportados na literatura

Estes casos clínicos foram seleccionados com o fim de ilustrar as diversas áreas que podem intervir no diagnóstico, tratamento e reabilitação da displasia fibrosa. Ilustram além disso, várias apresentações clínicas da patologia.

Assim, critérios como a displasia fibrosa, preferencialmente envolvendo os maxilares, associada a dor orofacial, ortodontia/cirurgia ortognática, implantologia, cirurgia oral, maxilo-facial e consequente reconstrução foram tidos em conta nesta colectânea de casos clínicos.

Displasia fibrosa e ortodontia/cirurgia ortognática

Fattah (Fattah et al, 2013), relatam o caso de uma jovem de 15 anos com uma lesão de displasia fibrosa na maxila. A lesão apresentava-se como uma tumefacção das regiões peri-nasal, bucal e zigomática esquerdas. A TAC mostrou o envolvimento do pavimento orbitário. Era patente o deslocamento dentário superior, sem outro tipo de alteração dentária.

O perfil facial da jovem mostrava um excesso vertical maxilar associado a uma retrognatia e microgenia. Uma vez que a lesão ainda se encontrava em crescimento, o tratamento foi dividido em duas fases. A primeira consistia na realização de cirurgia de remodelação, seguida de cirurgia ortognática e ortodontia para melhorar a estética facial e a oclusão. Nove meses após, uma nova cirurgia foram efectuadas osteotomias LeFort I e osteotomias sagitais bilaterais, em conjunto com uma genioplastia de avanço.

Pouco tempo após a cirurgia, manifestou-se uma suave mordida cruzada, que foi corrigida com elásticos. A assimetria facial foi melhorada, e a oclusão permaneceu estável, se bem que houve um pequeno crescimento residual na região nasal esquerda 24 meses após a cirurgia, no entanto, a paciente não desejou a correcção cirúrgica.

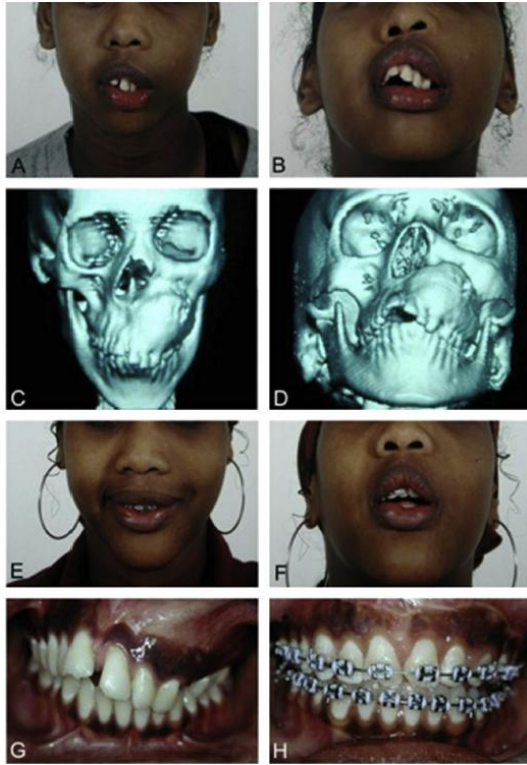


Figura 3 – Fotografias de Fattah, et al, 2013

A e B – Fotografias pré-operatórias

C e D – TAC's pré-operatórias

E e F – Fotografias pós-operatórias, 6 meses após as duas fases de correcção cirúrgica

G – Oclusão pré-operatória

H – Oclusão pós operatória

Displasia fibrosa reabilitada pela implantologia

Bajwa (Bajwa et al, 2008), relatam o caso de uma paciente de 32 anos com síndrome de McCune-Albright, cujas lesões estavam estáveis, que já tinha passado por várias cirurgias para recuperar o contorno normal mandibular e melhorar a simetria facial. Também foram feitas anteriormente várias extracções para corrigir a oclusão traumática e facilitar a alimentação. As suas principais queixas foram a falta de dentes, a baixa estética do sorriso, trismus e a insuficiente função mastigatória.



Figura 4 – Ortopantomografia inicial. De notar as lesões na Maxila e na Mandíbula. Bajwa, et al, 2008.



Figura 5 – TAC inicial, reformatada a 3 dimensões, mostrando a extensão das lesões.

Bajwa, et al, 2008



Figura 6 –Fotografias iniciais.

Bajwa, et al, 2008.

Começou-se por realizar um recontorno do rebordo alveolar e uma coronoidectomia para melhorar a abertura bucal. Iniciou-se então a reabilitação com implantes. Pouco tempo depois, um canino e um pré-molar remanescentes tiveram de ser extraídos, contudo, foram imediatamente substituídos por dois implantes, e mais tarde, outro implante foi colocado na maxila no local de um incisivo lateral. 5 meses após a colocação deste último implante, uma prótese parcial fixa foi colocada.

Durante 5 anos a paciente foi seguida, e nesse período, os implantes clinicamente e radiograficamente estiveram bem integrados, e os tecidos peri-implantares saudáveis. O grande desafio neste caso foi, de facto, a osteointegração dos implantes na região de osso com displasia fibrosa, a qual não se sabia ao certo se ia ter sucesso.

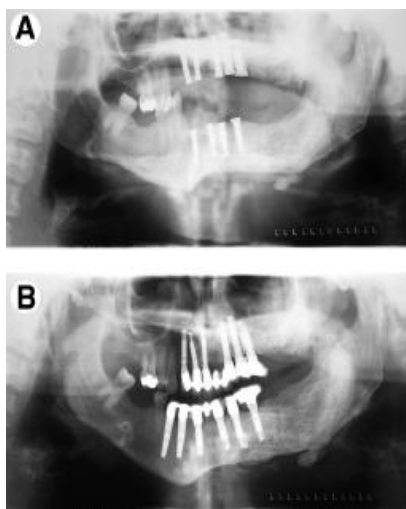


Figura 7 – A – Ortopantomografia após a primeira fase de implantes.

B – Ortopantomografia 4 anos após a colocação da prótese fixa implanto-suportada.

Bajwa, et al, 2008



Figura 8 –Fotografias 4 anos após a colocação da prótese fixa implanto-suportada. Bajwa, et al, 2008.

Displasia fibrosa associada a dor mandibular e posterior medicação com bifosfonados

Mäkitie (Mäkitie, et al, 2008), relata o caso de uma jovem de 11 anos, saudável até à data, apresentou-se à consulta com tumefacção e queixas de dor mandibular do lado direito. Em radiografias e em ressonância magnética observou-se uma lesão na mandíbula, associada a edema dos tecidos moles. Também foi notada uma actividade especialmente aumentada na mandíbula na cintigrafia, e não foram encontrados outros locais afectados.

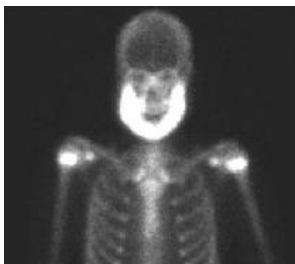


Figura 9 – Actividade significativamente aumentada na mandíbula da doente revelada por cintigrafia. Mäkitie, et al, 2008.

A biópsia confirmou as suspeitas de displasia fibrosa. A doente foi avaliada por um endocrinologista pediátrico, que não encontrou nenhuma anomalia hormonal. Durante 2 anos foi vigiada, e nesse período, a lesão cresceu, causando dor e deformação facial, pelo que a doente necessitou de apoio psiquiátrico. O tratamento com bifosfona-

dos iniciou-se aos 13,5 anos, ao qual durante o primeiro ano foi administrado pamidronato (1mg/Kg) via intravenosa durante 3 dias consecutivos com 4 meses de intervalo. Durante o segundo ano de tratamento mudou-se para o ácido zoledrónico (0,05 mg/Kg) via intravenosa, uma vez a cada 6 meses, por forma a minimizar o número de idas ao hospital e as faltas na escola. O tratamento resultou na melhoria da dor e da deformação facial, e foi cessado 2 anos após, continuando a doente a ser vigiada periodicamente. Intervenções cirúrgicas, antes planeadas, foram canceladas, e o apoio psiquiátrico deixou de ser necessário.



Figura 10 – A e B – Paciente antes do tratamento.

C e D – Paciente após o tratamento.

Mäkitie, et al, 2008.

Displasia fibrosa com história familiar

Charoenlarp (Charoenlarp et al, 2012), expõe um caso de um jovem de 16 anos com uma tumefacção suave e sensibilidade na região do primeiro molar direito, sem historial de trauma, perda dentária, parestesia do lábio inferior, ou trismus. Ao exame intra-oral, é notada uma ligeira expansão vestibular desde a região do primeiro pré-molar até à do primeiro molar, e era dura, suave e sensível à palpação. A mucosa e dentes em redor aparentavam normalidade. Outro sintoma concomitante era a congestão nasal do mesmo lado da tumefacção. Mais tarde também se veio a verificar que a região do primeiro pré-molar superior ao primeiro molar também mostrava uma ligeira expansão óssea, semelhante à da mandíbula, e também outras de tamanho variável noutras

localizações do crânio, especialmente na testa, mas não noutras partes do corpo, nem foram encontradas manchas de *café-au-lait*. Uma lesão unilocular de aparência nebulosa, com limites bem circunscritos, e com cerca de 2,5 cm de diâmetro, foi detectada por radiografias convencionais. Essa mesma lesão estendia-se desde distal do primeiro pré-molar inferior direito até a distal do primeiro molar. Outra lesão, radiopaca, em forma de cúpula, localizada entre o primeiro molar superior direito até ao terceiro molar do mesmo lado, e estendia-se até ao seio maxilar.



Figura 11 – A – Ortopantomografia; B – Radiografia postero-anterior do crânio; C – Radiografia lateral do crânio. Atente às diversas lesões radiopacas e radiotransparentes disseminadas pelo crânio. Charoenlarp, et al, 2012.

CBCT revelou diversas lesões radiopacas e radiotransparentes na abóbada craniana, no malar, em todos os seios perinasais, na sela turca, na maxila e na mandíbula.

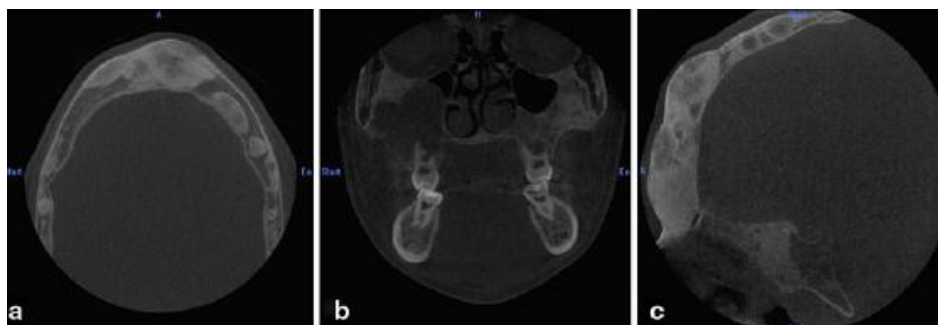


Figura 12 – A – CBCT axial; B – CBCT coronal; C – CBCT sagital. Atente às diversas lesões radiopacas e radiotransparentes disseminadas pelo crânio. Charoenlarp, et al, 2012.

O resultado da análise da biópsia na mandíbula foi congruente com fibroma ossificante juvenil. Um mês após este resultado, a lesão da maxila foi removida, e o resultado da análise histológica coincidiu com displasia fibrosa.

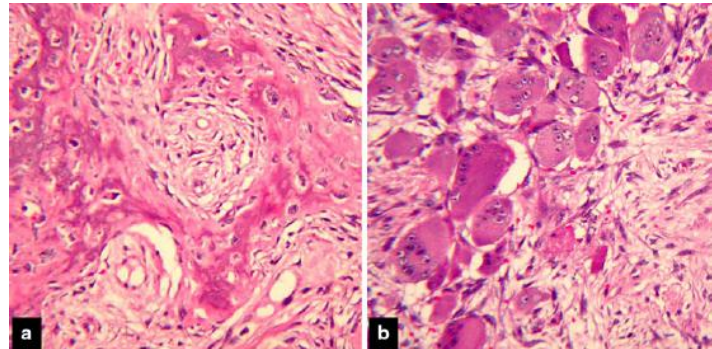


Figura 13 – Análise da biópsia da lesão mandibular. A – Trabéculas ósseas irregulares; B – Agregação de células gigantes multinucleadas no tecido fibroso.

Charoenlarp, et al, 2012.

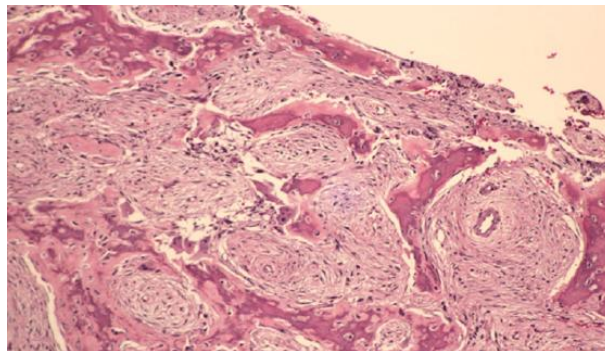


Figura 14 – Análise da biópsia da lesão maxilar. Trabéculas irregulares de osso imaturo no tecido fibroso, sem osteoblastos em redor.

Charoenlarp, et al, 2012.

Características clínicas e radiológicas semelhantes foram encontrados em familiares maternos, e ao se efectuar uma árvore genealógica, observou-se que esta condição estava presente em gerações sucessivas, o que indicava que esta era geneticamente transmitida. Assim, o diagnóstico final da lesão foi displasia fibrosa craniofacial hereditária.



Figura 15 – Radiografias da mãe (à esquerda) e de um irmão mais novo (à direita), mimetizando o mesmo tipo de lesões que o doente apresentava. Charoenlarp, et al, 2012.

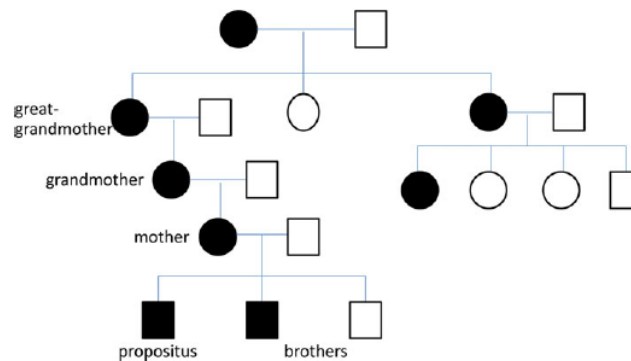


Figura 16 – Árvore genealógica do doente, ilustrando as diversas gerações com esta patologia. Quadradinhos negros para homens afectados; Círculos negros para mulheres afectadas; Quadrados brancos para homens não afectados; Círculos brancos para mulheres não afectadas.

Charoenlarp, et al, 2012.

Displasia fibrosa e extensa excisão da lesão/cirurgia maxilo-facial

Chen (Chen, et al, 2009) relata o caso de um jovem de 18 anos, que se dirigiu ao hospital devido a uma lesão extremamente grande que lhe causava uma deformação significativa na face. A história clínica do doente era bastante pobre em informação, uma vez que era órfão, e foi criado pela avó, que sofria de demência há alguns anos. As poucas informações, assim, eram disponibilizadas por vizinhos, e mesmo assim eram insuficientes. Foi contado que o doente tinha um tumor duro que se projectava da abóbada palatina há cerca de 10 anos, tendo uma progressão lenta e indolor durante o início. No entanto, desde 2002 que a lesão se tem avolumado mais rapidamente, e tornou-

se mais dolorosa, especialmente nos últimos 3 meses. O diâmetro máximo da lesão era de 20 cm, e causava-lhe grandes dificuldades na fala, na alimentação, e na respiração. O doente negou traumatismo na maxila ou fracturas nas extremidades, e desconhecia se mais alguém na família teria sofrido da mesma doença, uma vez que era órfão.

No decorrer do exame físico, por vezes, o doente mantinha a posição de ortopneia para lhe facilitar a respiração, e tinha uma saturação baixa de oxigénio no sangue (88-93%). A deformação facial era drasticamente causada por uma lesão oval gigante, cuja cor variava entre o rosado e o avermelhado, e projectava-se da cavidade oral, deslocando os dentes superiores no seu caminho. Foi observado que a superfície da lesão estava ulcerada nalgumas zonas, e libertava secreções purulentas. Não havia uma margem clara entre a lesão e os restantes ossos normais do maciço craniofacial. A pele e lábios por cima da lesão estavam esticados, mas com textura e coloração normais.

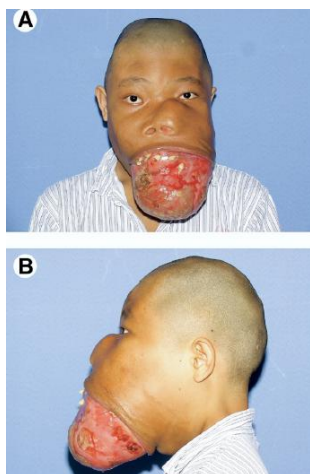


Figura 17 – Fotografias iniciais, retratando a lesão gigantesca que se projecta da cavidade oral.

Chen et al, 2009.

Durante o exame à palpação, a lesão era dura, sem áreas de flutuação, e não foi detectado qualquer sopro vascular, contudo, durante a percussão houve uma ligeira sensibilidade. O exame intra-oral foi complicado, assim como o exame à orofaringe, por a cavidade oral estar preenchida pela lesão gigantesca, e por esta restringir a sua abertura bucal. O movimento mandibular estava limitado aos 3cm, e os dentes inferiores encontravam-se deslocados ao ponto de estarem dispostos em forma de leque. A palpação cervical não detectou nenhuma linfadenite. A lesão preencheu a cavidade nasal esquerda, levantando a narina do mesmo lado, e parcialmente a direita. A endoscopia nasal foi impossível, pelo que a concha nasal inferior estava afectada pela lesão dura. O doente perdeu a audição do lado esquerdo, uma vez que a lesão preencheu totalmente o canal auditivo externo, sendo que também afectou a parede interna do canal auditivo interno direito, apesar de a audição estar normal. A superfície craniana do doente apresentava diversos nódulos. A acuidade visual esquerda era de 1,2 e a direita 1,0, e o seu ângulo

morto visual era mais amplo que o normal. As pupilas encontravam-se ao mesmo nível, e a sensibilidade visual estava diminuída. Uma mancha de *café-au-lait* foi detectada na região craniofacial, junto à lesão.



Figura 18 – Fotografia de 2002. A lesão já estava presente na infância do doente, causando uma ligeira desfiguração.

Chen, et al, 2009.

A condição física do doente era débil, com um peso de 46Kg, e anemia com a hemoglobina a 77g/L. Electrólitos, função hepática e renal, electrocardiograma, e radiografias torácicas estavam normais.

A reconstrução tridimensional da TAC revelou a lesão gigante, medindo 20x17x15 cm³, tendo destruído bilateralmente a maxila, o frontal, o etmoide, e a parte direita do esfenoide, o que levou à consolidação de ambos os seios maxilares, seios esfenoidais, cavidade nasal, e do seio etmoidal direito. Foi detectada também uma hiperplasia extensiva da esclerotina da base do crânio, omoplatas, e costelas. Não foram encontrados outros locais do corpo afectados pela patologia.



Figura 19 – Reconstrução tridimensional da lesão, a partir da TAC.

Chen, et al, 2009.

Problemas hormonais como excesso de hormona do crescimento, hiperprolactinémia e hiperparatiroidismo foram notados, assim como o IGF-1, que se encontrava acima do normal, e a testosterona, que se encontrava abaixo do normal.

A biópsia não foi efectuada, devido ao grande risco de hemorragia, mas o diagnóstico diferencial incluía quisto ósseo simples, fibroma cemento-ossificante, adamantinoma, osteossarcoma intramedular, e doença de Paget.

Antes da cirurgia, o doente recebeu uma transfusão sanguínea de 600ml, e foi submetido a uma dieta líquida com elevado teor em proteínas, e suplementos vitamínicos e minerais. Foi efectuada, assim, a ressecção parcial da lesão, abrangendo a porção que se projectava da cavidade oral, cavidade nasal, e a porção que atingia a maxila esquerda. Desta forma, a maioria da lesão gigantesca foi removida, e a abóbada palatina foi remodelada com o fim de ficar com a sua forma original. A pele do lábio e mucosa palatina foram suficientes para repor o defeito. Ao oitavo dia após a cirurgia, o doente iniciou a dieta mole por via oral, perpetuando-se até à actualidade, sendo alimentado antes disso por uma sonda nasogástrica.

A lesão removida tinha as dimensões de 20x17x15cm³, pesava 1,706Kg, e o exame histológico revelou características típicas de displasia fibrosa, sem quaisquer sinais de malignidade.

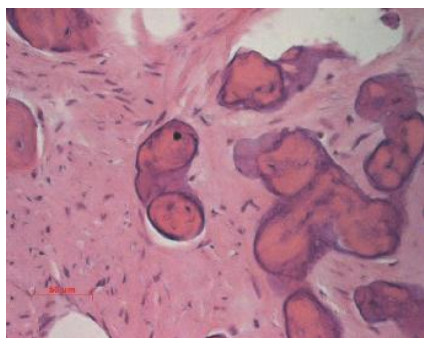


Figura 20 – Imagem microscópica da lesão, compatível com displasia fibrosa. Chen, et al, 2009.

A aparência facial do doente melhorou satisfatoriamente, nos dois meses de *follow-up* pós-cirúrgicos, e foi observada a cicatrização dos tecidos intra e extra-orais.

Foi planeada a colocação de uma prótese provisória para substituir os dentes superiores e restaurar a oclusão. O doente foi também encaminhado para endocrinologia, para poder tratar os problemas hormonais.

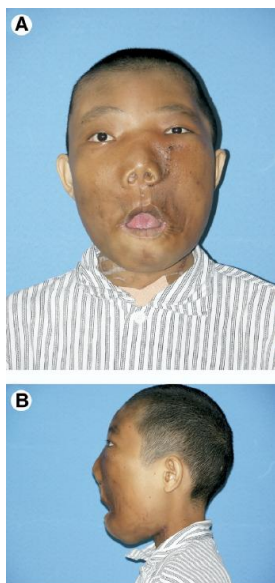


Figura 21 – Fotografias 20 dias após a cirurgia.
Chen, et al, 2009.

Displasia fibrosa e recidiva da doença

Béquignon (Béquignon et al, 2012) relata o caso de uma mulher de 40 anos com displasia fibrosa hemifacial direita, cujo motivo da consulta foram as cefaleias do lado direito, associadas a um agravamento da exoftalmia.

A doente já tinha sido submetida a diversas cirurgias desde os 15 anos, tais como osteotomia mandibular, mais tarde mandibulectomia com reconstrução a partir de enxerto ósseo costal, e mais recentemente, aos 36 anos, uma remodelação fronto-orbital com reconstrução a partir de enxerto ósseo ilíaco.



Figura 22 – Fotografia inicial.
Béquignon, et al, 2012.

A TAC e a ressonância magnética revelaram lise no osso displásico, indicativo de um quisto secundário frontal.

A doente foi submetida a uma cirurgia para remover o líquido da cavidade quística, com recuperação do canal frontonasal no meio do osso displásico frontal. O pós-operatório decorreu sem complicações, e as cefaleias resolveram-se. O exame histológico ao líquido da cavidade quística confirmou o quisto secundário.

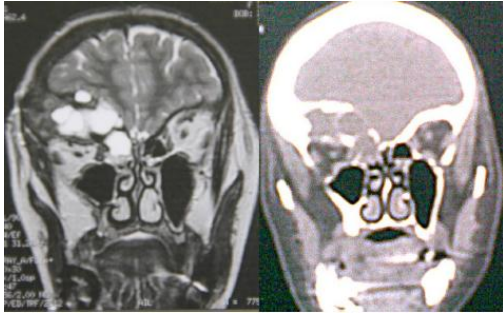


Figura 23 – TAC e Ressonância Magnética.

Béquignon, et al, 2012.

Após 8 meses, devido a queixas de recorrência das cefaleias, descobriu-se a obstrução do canal frontonasal reconstruído anteriormente. O canal foi permeabilizado por endoscopia assistida por neuronavegação, onde também se confirmou a ausência de recorrência do quisto, mas a cavidade por ele deixada foi prontamente preenchida por displasia fibrosa.

Displasia fibrosa associada a inclusão dentária maxilar

López-Arcas (López-Arcas et al, 2011), reportam o caso de uma jovem de 14 anos enviada pelo seu médico dentista generalista, por forma a averiguar a possibilidade de um tratamento ortodôntico associado a cirurgia maxilo-facial para corrigir a deformidade dento-facio-oclusal que a assolava.

Durante o exame físico, estava patente a microgenia da face, assim como um perfil convexo bastante vincado, hipoplasia mandibular, incompetência labial, e sorriso gengival derivado ao excesso de altura maxilar.



Figura 24 – Fotografia inicial da doente. Note o excesso maxilar, associado ao sorriso gengival. López-Arcas et al, 2011.

O exame intra-oral revelou a presença de uma dentição mista, com ausência dos dentes 1.3, 1.4, 2.3 e 2.4. Foi notória também a má oclusão de Classe II de Angle, com 3,0 mm de *overbite* e 6,5 mm de *overjet*.



Figura 25 – Ortopantomografia inicial. Repare nas diversas retenções dentárias maxilares.

A ortopantomografia panorâmica e a radiografia oclusal palatina mostraram várias inclusões dentárias, e um desvio da linha média do 1.6 e do 2.6. Para se observar com mais precisão a posição dos dentes incluídos, realizou-se também um Denta-Scan maxilar. Observaram-se os maxilares uma densidade aumentada, sendo heterogênea, e com um padrão semelhante a vidro fosco. A maxila apresentava-se com uma expansão que afectava parcialmente os seios maxilares, além das inclusões dentárias. Os caninos encontravam-se numa posição muito alta e palatinizada. O diagnóstico provisório ditado pelos autores foi o de displasia fibrosa polioestótica, e a biópsia confirmou esse diagnóstico.



Figura 26 – Tomografia computadorizada, mostrando os dentes retidos no meio da lesão de aspecto semelhante a vidro fosco.

López-Arcas et al, 2011.

A história médica pregressa da doente incluía uma nefrocalcinose, cujo tratamento consistia na restrição alimentar de cálcio. Aos 2 anos de idade tinha sido diagnosticada com hipercalcemia secundária e hiperparatireoidismo primário, com a nefrocalcinose secundária. Na altura fez-se o diagnóstico diferencial com síndrome de Williams, displasia crânio-metáfisária, displasia óssea tipo Rosenberg-Lohr, ou condrodisplasia metáfisária tipo Jensen. No entanto, apesar de possuir algumas características, não era conclusiva para nenhuma delas. O tratamento sintomático com corticóides e com a retirada de produtos lácteos da dieta, resultaram em melhorias. Aos 3 anos, a doente inicia um tratamento com pamidronato durante 5 meses, sendo que os parâmetros do metabolismo ósseo foram melhorados, sobretudo a fosfatase alcalina, que sofreu uma diminuição. A densiometria também mostrou melhorias. Durante 3 anos, a doente encontrou-se bastante bem, e com uma melhoria progressiva da densidade óssea, tendo alternado o fármaco para o aledronato. Aos 8 anos surgiram lesões ósseas metáfisárias que levaram à suspensão dos bifosfonados durante 6 meses e após esse período, averiguar a sua reintrodução caso necessário. Estes acabaram por ser reintroduzidos por um período de 2 meses para tratar uma hipercalcemia transitória. Aos 13 anos foi reintroduzido o aledronato, contudo, já se suspendeu esta medicação para diminuir o risco de osteonecrose da maxila após o tratamento combinado ortodôntico e cirúrgico. Actualmente, a doente encontra-se em tratamento ortodôntico.

Displasia fibrosa da mandíbula e reabilitação

Ventura-Matrínez (Ventura-Matrínez et al, 2012), expõem o caso de uma mulher de 24 anos com queixas de assimetria facial e crescimento gradual do mento com uma história de 2 anos, além das dificuldades na mastigação e na deglutição.



Figura 27 – Fotografia extra-oral inicial, revelando a assimetria facial mandíbula patente.

Ventura-Matrínez et al, 2012.

No exame extra-oral, foi possível observar o grande tumor mentoniano que causava graves implicações estéticas, e que se estendia até ao pavimento anterior da boca, sem dor à palpação, e com mobilidade dos incisivos inferiores associada.



Figura 28 – Fotografia intra-oral inicial, revelando a extensão do tumor.

A ortopantomografia revelou uma lesão mal definida no corpo da mandíbula, com um padrão em vidro fosco, desde o dente 4.6 até ao 3.7. A tomografia computadorizada confirmou os achados da ortopantomografia, estimando as dimensões da lesão em 6,5 x 4,5 x 4,5 cm, afectando praticamente todo o corpo da mandíbula, estendendo-se ao pavimento da boca. O resultado da biópsia foi concordante com displasia fibrosa. O envolvimento extra-craniofacial foi descartado por exames como o SPECT craniano, pelo rastreio ósseo, e pela gamagrafia óssea vascular.



Figura 29 –Ortopantomografia inicial.

Ventura-Matríguez et al, 2012.

Uma abordagem radical foi adoptada, devido às dimensões da lesão, da idade da doente, e da natureza progressiva da doença, pelo que a simples remodelação óssea seria inadequada perante este caso. Um modelo estereolitográfico foi obtido através da reprodução 3D da tomografia computadorizada, por forma a poder-se planejar a excisão da lesão e pré-formar a placa para a reconstrução.



Figura 30 – Tomografia computadorizada, mostrando a extensão da lesão mandibular.

Ventura-Matríguez et al, 2012.

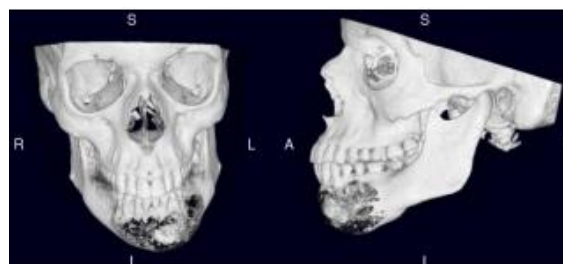


Figura 31 – Reconstrução 3D feita a partir da tomografia computadorizada.

Ventura-Matríguez et al, 2012.

A doente foi submetida a uma mandibulectomia de ângulo a ângulo, através de uma incisão cervical baixa, por razões estéticas. A lesão foi removida, e o defeito foi reconstruído com um enxerto microvascularizado do perónio fixado pela placa pré-formada de reconstrução. A lesão removida foi descrita como uma tumoração nodular

sólida, bem limitada, de coloração esbranquiçada e homogênea, que destruía o osso mandibular que a rodeava, com dimensões de 6,8 x 5,7 x 5,1 cm.

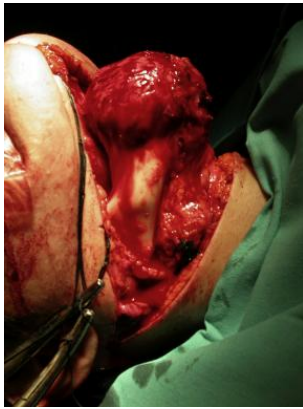


Figura 32 – Fotografia intra-operatória, mostrando o grande aumento de volume mentoniano.
Ventura-Matríguez et al, 2012.



Figura 33 – Fotografia intra-operatória, a colocação dos implantes mandibulares.
Ventura-Matríguez et al, 2012.

Foram colocados implantes, e 6 meses depois, foi efectuada a segunda cirurgia. O controlo radiográfico ao fim de 12 meses constatou que os implantes estavam adequadamente integrados no osso. Ao fim de 2 anos, observou-se uma melhoria na função mastigatória, e a doente foi reabilitada com uma prótese inferior implanto-suportada. A aparência estética da doente ficou bastante satisfatória, e houve uma recuperação total da deglutição e da fonação.



Figura 34 – Ortopantomografia final.
Ventura-Matríguez et al, 2012.



Figura 35 – Fotografias finais, como sorriso e abertura bucal representadas.

Ventura-Matríguez et al, 2012.

Displasia fibrosa e síndrome de McCune-Albright

Xavier (Xavier et al, 2008), descrevem o caso de uma mulher caucasiana de 45 anos, com um quadro de tumefacção esquerda da mandíbula, associada a assimetria facial.

O historial médico incluía dificuldades na marcha, fracturas patológicas nos membros superiores e inferiores, tratadas conservativamente, puberdade precoce, com a menarca, e desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários aos 8 anos, e menopausa precoce. Além disso, possuía pigmentações de *café-au-lait* nas costas.

Durante o exame intra-oral, foi observada uma expansão óssea do lado esquerdo da mandíbula, desde a região incisiva à molar, recoberta por mucosa saudável, medindo cerca de 3 cm.

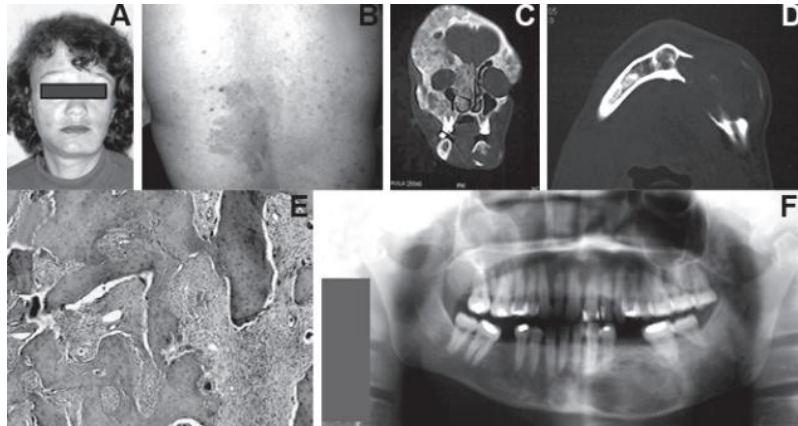


Figura 36 – A – Fotografia representando a assimetria facial com origem no lado esquerdo da mandíbula. B – Pigmentação tipo *café-au-lait* situada nas costas da doente. C - Tomografia computadorizada mostrando as lesões líticas nos ossos cranianos. D - Tomografia computadorizada na mandíbula, revelando o aumento de espessura do osso medular e cortical fina. E – Achados histológicos compatíveis com displasia fibrosa. F – Ortopantomografia panorâmica, onde se pode observar várias áreas radiopacas, com aspecto de vidro fosco, e áreas radiotransparentes de densidade variada e estreitamento da cortical mandibular. Xavier et al, 2008.

A tomografia computadorizada mostrou um espessamento do osso medular de densidade mista, com as corticais adelgaçadas. Também se detectaram o tórax, os membros superiores, inferiores, crânio e face afectados. A ortopantomografia mostrou áreas radiopacas com aparência de vidro fosco, zonas radiotransparentes de densidades variadas e um estreitamento das corticais ósseas, sugestivo de displasia fibrosa. A análise anátomo-patológica confirmou o diagnóstico de displasia fibrosa. Posteriormente, as análises laboratoriais revelaram hiperglicemia, hipertireoidismo, e níveis elevados de fosfatase alcalina no sangue.

A doente foi controlada periodicamente pelo médico e pelo médico dentista.

Conclusão

A displasia fibrosa é uma patologia benigna conhecida e documentada há décadas. São conhecidas as suas características clínicas, radiológicas, histológicas, e até mesmo genéticas e bioquímicas. Sendo assim, dados os sinais e sintomas típicos apresentados na literatura e os casos apresentados, é notória a relação entre dor orofacial e displasia fibrosa.

O papel da medicina dentária nesta doença é bastante preponderante, por diversas razões. Uma delas é o diagnóstico, em que como já foi mencionado, o médico dentista poderá diagnosticar esta patologia, clínica, radiográfica, e até histologicamente, ao despistar possíveis causas de dores e tumefacções dos maxilares, que os doentes acreditam ser de causa dentária, e por isso, recorrem a este tipo de profissionais.

A outra razão trata-se da vertente cirúrgica e reabilitativa, em que o médico dentista planeia uma reabilitação apropriada, consoante a quantidade de perda de substância. A prestação de cuidados básicos de saúde oral pelos médicos dentistas é de igual importância, uma vez que providenciam e melhoram a qualidade de vida destes doentes.

Naturalmente, melhor será se este estiver inserido numa equipa multidisciplinar, sendo que deverá sempre existir uma boa comunicação entre os diversos membros da equipa. Desta forma, o doente pode beneficiar de um tratamento e acompanhamento completo e articulado, proveniente de todas as áreas médicas envolvidas.

Contudo, são necessárias mais investigações, sobretudo no âmbito da descoberta de novos fármacos, quer para o tratamento da dor, quer para fins de terapêutica anti-reabsortiva.

Por outro lado, seria benéfico o desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas menos invasivas que as actuais, associadas também ao aperfeiçoamento dos *software* de navegação intra-operatória. Estes, por sua vez, ao serem mais precisos, a remoção cirúrgica cinge-se apenas ao tumor, e é reduzida cada vez mais a destruição de tecido ósseo sã.

Seria também interessante a investigação de novos marcadores bioquímicos fiáveis para determinar, ou prever possíveis recidivas, e até mesmo como ferramenta de diagnóstico da doença.

Outra área a ser desenvolvida, seria a investigação de novos materiais sintéticos passíveis de serem utilizados na reabilitação dos doentes sujeitos a grandes desfigurações após a remoção do tumor, assim como de novas técnicas reconstrutivas.

Em suma, muitos avanços foram sendo obtidos ao longo dos anos, quer no conhecimento das diversas características da doença, quer em novas abordagens de tratamento (cirúrgico, farmacológico e reabilitativo), no entanto, a displasia fibrosa ainda carece de uma cura efectiva, apesar de esta realidade se acercar cada vez mais.

Bibliografia

Akintoye, S. O., Boyce, A. M., Collins, M. T. (2013). Dental perspectives in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*, 116(3), 1-12. doi:10.1016/j.oooo.2013.05.023.

Alam, Wg. Cdr. A, e Gp. Capt. B.N. Chander, (2003). Craniofacial fibrous dysplasia presenting with visual impairment. *MJAFI* 2003, 59, 342-343.

Alves, A., Canavarros, F., Vilela, D.S.A, Granato, L., Próspero, J.D. (2001). Fibrous dysplasia: report three cases. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 68(2), 288-298.

Amit, M., Collins, M.T., FitzGibbon, E.J., Butman, J.A., Fliss, D.M., Gil, Z. (2011). Surgery versus watchful waiting in patients with craniofacial fibrous dysplasia – a meta analysis. *PLoS ONE*, 6(9), 1-6. doi: 10.1371/journal.pone.0025179.

Aravinda, K., Ratnakar, P., Srinivas, K. (2013). Oral manifestations of McCune-Albright syndrome. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17, 170-173. doi:104103/22230-8210.10878.

Assaf, A.T., Benecke, A.W., Riecke B., Zustin, J., Fuhrmann, A.W., Heiland, M., Friedrich, R.E. (2012). Craniofacial fibrous dysplasia (CFD) of the maxilla in an 11-year old boy: a case report. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 40, 788-792. doi: 10.1016/j.jcms.2012.02.016.

Bajwa, M.S., Ethunandan, M., Flood, T.R. (2008). Oral rehabilitation with endosseous implants in a patient with fibrous dysplasia (McCune-Albright syndrome): a case report. *J Oral Maxillofacial Surg.*, 66, 2605-2608. doi: 10.1016/j.joms.2007.06.669.

Betancourt, G.M., Gutiérrez, J.C., Tamakloe, K. (2012). Monostotic fibrous dysplasia: a case report. 620-627.

Béquignon, E., Cardinne, C., Lachiver, X., Wagner, I., Chabolle, F., Baujat, B. (2012). Craniofacial fibrous dysplasia surgery: a functional approach. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases*, 130, 215-220. doi: 10.1016/j.anorl.2012.07.005.

Cai, M., Ma, L., Xu, G., Gruen, P., Li, J., Yang, M., Pan, L., Guan, H., Chen, G., Gong, J., Hu, J., Qin, S. (2011). Clinical and radiological observation in a surgical series of 36 cases of fibrous dysplasia of the skull. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 114, 254-259. doi: 10.1016/j.clineuro.2011.10.026.

Chapurlat, R. D., Gensburger, D., Jimenez-Andrade, J. M., Ghilardi, J. R., Kelly, M., Mantyh, P. (2012). Pathophysiology and medical treatment of pain in fibrous dysplasia of bone. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7(1), 1-9. doi:10.1186/1750-1172-7-S1-S3.

Charoenlarp, P., Cholitgul, W., Sinpitaksakul, P., Dhanuthai, K., Sessirisombat, S. (2012). Successive generations with inherited craniofacial fibrous dysplasia. *Oral Radiology*, 28, 121-128. doi: 10.1007/s11282-012-0080-6.

Chen, Y., Ding, X., Yang, Y., Yan, W., Chen, D., Li, Z. (2009). Craniofacial fibrous dysplasia associated with McCune-Albright syndrome. *J. Oral Maxillofacial Surgery*, 67, 637-644. doi: 10.1016/j.joms.2008.01.068.

Cheng, J., Wang, Y., Yu, H., Wang, D., Ye, J., Jiang, H., Wu, Y., Shen, G. (2012). An epidemiological and clinical analysis of craniomaxillofacial fibrous dysplasia in a chinese population. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7, 1-6. doi: 10.1186/1750-1172-7-80.

DeKlotz, T.R., Kim, H.J., Kelly, M., Collins, M.T. (2013). Sinonasal disease in polyostotic fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *The Laryngoscope*, 123, 823-828. doi: 10.1002/lary.23758.

Falavigna, A., Borba, L.A.B., Teles, A.R. (2006). Displasia fibrosa do clivus. *Arq Neuropsiquiatr*, 64, 329-333.

Fattah, A., Khechayan, D., Phillips, J.H., Forrest, C.R. (2013). Paediatric craniofacial fibrous dysplasia: the hospital of sick children experience and treatment philosophy. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 66, 1346-1355. doi: 10.1016/j.bjps.2013.05.031.

Goiato, M. C., Pesqueira, A. A., Silva, C. R., Filho, H. G., Santos, D. M. (2008). Patient satisfaction with maxillofacial prosthesis. Literature review. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 62, 175-180. doi:10.1016/j.bps.2008.06.084.

Gui, H., Zhang, S., Shen, S.G.F, Wang, X., Bautista, J.S., Voss, P.J. (2013). Real-time image-guided recontouring in the management of craniofacial fibrous dysplasia. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology*, 116(6), 680-685. doi: 10.1016/j.oooo.2013.07.012.

Guruprasad, Y., e Chauhan, D.S. (2012). Craniofacial fibrous displasia – a review of current management techniques. *Chronicles of Young Scientists*, 3(2) 106-110. doi: 10.4103/5186.98672.

Hanifi, B., Samil, K.S., Yasar, C., Cengiz, C., Ercan, A., Ramazan, D. (2013). Craniofacial fibrous dysplasia. *Clinical Imaging*, 37, 1109-1115. doi: 10.1016/j.clinimag.2013.01.010.

Hatamleh, M. M., Haylock, C., Watson, J., Watts, D. C. (2010). Maxillofacial prosthetic rehabilitation in the UK: a survey of maxillofacial prosthetists' and technologists' attitudes and opinions. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 39, 1186-1192. doi:10.1016/j.ijom.2010.08.002.

Helmrich, U., Maggio, N., Guven, S., Groppa, E., Melly, L., Largo, R.D., Heberer, M., Martin, I., Scherberich, A., Banfi, A. (2013). Osteogenic graft vascularization and bone resorption by VEGF-expressing human mesenchymal progenitors. *Biomaterials*, 24, 5025-5035. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.03.040.

Kashima, T.G., Gamage, N.M., Ye, H., Amary, M.F., Flanagan, A.M., Ostlere, S.J. Athanasou, N.A. (2013) Locally aggressive fibrous dysplasia. *Virchows Arch*, 463, 79-84. doi: 10.1007/s00428-013-1437-x.

Kohno, S., Kaku, M., Fujita, T., Tsutsui, K., Ohtani, J., Tenjo K., Tohma, Y., Motokawa, M., Shigekawa, M., Kamada, H., Tanne, K. (2004). Neutralizing effects of an anti-vasculae endothelial growth factor on tooth movement. *Angle Orthodontist*, 75(5), 797-804.

Lee, J.S., FitzGibbon, E.J., Chen, Y.R., Kim, L.R., Akintoye, S.O., ... Kaban, L.B. (2012). *Clinical guidelines for the management of craniofacial fibrous dysplasia*. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 7(1), 1-19. doi: 10.1186/1172-7-S1-S2.

López-Arcas, J.M., Colmenero, C., Reyes, A., Prieto, J., Sánchez, B.R., Aranegui, R.O. (2011). Displasia fibrosa maxilar polioestótica en paciente tratada con pamidronato: a propósito de un caso. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 33(2), 84-87.

Ma, J., Liang, L., Gu, B., Zhang, H., Wen, W., Liu, H. (2012). A retrospective study on craniofacial fibrous dysplasia: preoperative serum alkaline phosphatase as a prognostic marker? *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 41, 644-647. doi: 10.1016/j.jcms.2012.12.007.

Mäkitie, A., Törnwall, J., Mäkitie, O. (2008). Biphosphonate treatment in craniofacial fibrous dysplasia – a case report and review of the literature. *Clinical Rheumatology*, 27, 809-812. doi: 10.1007/s10067-008-0842-z.

Nardone, V., D'Asta, F., Brandi, M. L. (2013). Pharmacological management of osteogenesis. *Clinics*, 69(6), 438-446. doi: 10.6061/clinics/2014(06)12.

Naser, A., Bravo, G., Carrasco, M.I., Ríos, C. (2009). Fibrous dysplasia of temporal bone. Clinical case, *Revista de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*, 69, 259-264.

Novais, T.S. (2012). *Opções de tratamento para a displasia fibrosa óssea craniofacial* (Tese de Mestrado). Universidade Federal da Bahia, Brasil.

Ogbole, G.I., Akinmoladun, V.I. (2012) Computed tomography evaluation of craniofacial fibrous dysplasia in a african population. *Oral Surgery*, 5, 109-113. doi: 10.1111/j.1752-248X.2012.01161.x.

Oliveira, R.C.B, Granato, L., Korn, G.P., Marcon, M.A., Cunha, A.P (2004). Displasia fibrosa do osso temporal: relato de dois casos. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 70(5), 695-700.

Polyzois, G., Pantopoulos, A., Papadopoulos, T., Hatamleh, M. (2014). Effect of light aging in silicone-resin bond strength in maxillofacial protheses. *Journal of Prosthodontics*, 00, 1-5. doi:10.1111/jopr.12202.

Rahman, A.M.A., Madge, S.N., Billing, K., Anderson, P.J., Leibovitch, I., Selva, D., David, D. (2009). Craniofacial fibrous dysplasia: clinical charecteristics and long-term outcomes. *Eye*, 23, 2175-2181. doi: 10.1038/eye.2009.6.

Regezi, J.A., Sciubba, A.A., Jordan, R.C.K. (2003). *Oral pathology, clinical pathologic correlations*. 4ª edição. St. Louis, Missouri, EUA: Saunders.

Riddle, N.D., Bui, M.M. (2012). Fibrous dysplasia. *Arch Pathol Lab Med.*, 137,134-138. doi: 10.5828.arpa/2012.0013-RS.

Riminucci, M., Saggio, I., Robey, P.G., Bianco, P. (2006). Fibrous dysplasia as a stem cell disease. *Journal of Bone and Mineral Research*, 21(2), 125-131. doi:10.1359/JBMR.06S224.

Shahi, P.K., Rueda, A.C, Manga, G.P. (2008). Angiogénesis neoplásica. *Annales de Medicina Interna*, 25(7), 366-369.

Shreedhar, B., Kamboj, M., Kumar, N., Khan, S.S. (2012). Fibrous dysplasia of the palate: report of a case and review of palatal swellings. *Case Reports in Pediatrics*, 2012, 1-4. doi:10.1155/2012/179853.

Ventura-Martínez N., Guijarro-Martínez, R., Morales-Navarro, J.D., Solís-García, I., Puche-Torres, M., Hermosa, G.P. (2012). Displasia fibrosa craneofacial avanzada: a propósito de un caso. . *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 36(1), 32-37. doi: 10.1016/j.maxilo.2012.04.002

Xavier, S.P., Ribeiro, M.C., Sicchieri, L.G., Brentegani, L.G., Lacerda, S.A. (2008). Clinical, microscopic and imaging findings associated to McCune-Albright syndrome: report of two cases. *Brazilian Dentistry Journal*, 19(2), 165-170.